UNIVERSITE HASSAN II
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE CASABLANCA

ANNEE : 2006

THESE N°37

TRAITEMENT LOCAL EN RHINOLOGIE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE............ 2006

PAR

Mme. Mariam BASRAOUI
Née le 23 Octobre 1979 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES : OBSTRUCTION NASALE – RHINITE – CORTICOIDE NASAL – ANTIHISTAMINIQUE NASAL



Mr. F. HAKKOU *Professeur de Pharmacologie*	PRESIDENT
Mr. A.A. BOUSFIHA *Professeur de Pédiatrie*	RAPPORTEUR
Mr. A. ABKARI *Professeur de Pédiatrie* **Mr. M. ESSAADI** *Maître de Conférence Agrégé d'O.R.L*	JUGES
Mr. M. DETSOULI *Professeur d'O.R.L*	MEMBRE ASSOCIE

جامعة الحسن الثاني
كلية الطب و الصيدلة بالدار البيضاء

السنة : 2006 أطروحة رقم : 37

العلاج الموضعي في طب الأنف

أطروحة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

قدمت و نوقشت علانية يوم 2006

من طرف

السيدة مريم البصراوي

المزدادة يوم 23 أكتوبر 1979 بالدار البيضاء

الكلمات الأساسية : انسداد الأنف – التهاب الأنف – قشريات عن طريق الأنف – مضادات الهستامين عن طريق الأنف

تحت إشراف لجنة مكونة من الأساتذة

الأستاذ : ف. هكو — رئيس
اختصاصي في علم الصيدلة

الأستاذ : أ.ع. بوصفيحة — مشرف
اختصاصي في طب الأطفال

الأستاذ : ع. عبقري — حكام
اختصاصي في طب الأطفال

الأستاذ : م. السعدي — حكام
اختصاصي في جراحة الأذن و الأنف و الحنجرة

الأستاذ : م. دتسولي — عضو مشارك
اختصاصي في جراحة الأذن و الأنف و الحنجرة


PLAN

ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AMP : acide monophosphate

ANTI-H1 : antihistaminiques H1

ARN : acide ribonucléique.

BUD : budénoside

CPVN : corticoïdes par voie nasale.

DPB : dipropionate de béclométhasone

ECP : eosinophilic cationic protein.

EPO : érythropoïétine

FM : furoate de mométasone

Ig. : immunoglobulines

MPB : monophosphate de béclométhasone

NALT : nasal associated lymphoid tissue

NF : nuclear factor

PF : propionate de fluticasone

PG : prostaglandines.

RAP : rhinite allergique perannuelle

TNF : tumor necrosis factor

INTRODUCTION

La prise en charge des pathologies rhinologiques a longtemps représenté un véritable challenge pour les praticiens. En effet, plusieurs entités étaient traitées par des thérapeutiques administrées par voie générale, avec l'inconvénient majeur de faibles concentrations, peu efficaces, du produit au site d'action souhaité pour des effets indésirables systémiques potentialisés. Ainsi se sont développés de nouveaux protocoles et préparations pharmaceutiques, destinés à une administration locale nasale, cette dernière étant largement susceptible de procurer l'efficacité et la tolérance désirées. A cet égard, de nombreuses familles médicamenteuses ont trouvé des indications spécifiques, bouleversant même parfois l'ordre de priorités des intentions de traitement dans ce contexte.

Ainsi, dans le cadre particulier de la rhinite, pathologie la plus fréquente en rhinologie puisque rapportée dans des proportions de 15 à 20 % dans la population à travers le monde, l'émergence des agents stéroïdiens en tant que première option thérapeutique en terme d'efficacité et de sécurité d'emploi fait actuellement l'unanimité. De même, la prise en charge à long terme des pathologies rhinologiques, dont l'objectif premier est d'éviter autant que faire se peut les rechutes et d'améliorer la qualité de vie des patients, a largement bénéficié de cet apport des thérapies locales. Une meilleure connaissance de la pharmacodynamie nasale a également largement contribué à majorer les bienfaits de ce mode thérapeutique.

A travers cette revue de la littérature du traitement local nasal en rhinologie, nous nous proposons dès lors, après des rappels anatomophysiologiques succincts sur la cavité nasale, de débattre spécifiquement des principales familles médicamenteuses en rhinologie, en mettant l'accent sur leurs indications et place dans l'arsenal thérapeutique, leur mode d'action ainsi que les résultats thérapeutiques observés au cours de leur emploi.

RAPPELS

I- RAPPELS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

A- RAPPELS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES DES FOSSES NASALES [88, 108, 321]

Les fosses nasales sont deux cavités situées au milieu du massif facial supérieur, séparées par une cloison sagittale. Elles sont protégées en avant par la pyramide nasale. En arrière, chaque narine (dimensions moyennes 2,5 cm [antéropostérieure] x 1,25 cm [transverse]) débouche dans le cavum par un orifice osseux ou choane (dimensions moyennes 2,5 cm [verticale] x 1,25 cm [transverse]). Latéralement, les fosses ou cavités nasales communiquent avec les sinus ou cavités paranasales.

1. Anatomie de la cavité nasale

➷ **<u>Sa partie antérieure :</u>**

Elle correspond au vestibule nasal, véritable « porte d'entrée du nez ». Ce dernier est tapissé d'épiderme où s'implantent des poils ou vibrisses, ce qui le différencie du reste de la fosse nasale. Il est compris entre l'orifice externe et celui interne des fosses nasales. Le vestibule est formé à sa partie supérieure par la valve nasale, angle dièdre formé par :

• Le bord inférieur du cartilage triangulaire ou plica vestibuli

• La partie haute du cartilage quadrangulaire

Cette zone revêt un intérêt physiologique puisqu'elle contribue avec la valve septoturbinale à la majeure partie des résistances nasales et dirige le courant aérien.

Chaque cavité nasale est divisée au-dessus et en arrière du vestibule en deux parties : une région olfactive, qui consiste au cornet supérieur et à la partie opposée du septum ; et une région respiratoire, qui comprend le reste de la cavité.

➢ **Son plancher :**

Le plancher des fosses nasales est formé d'avant en arrière par le palais osseux, le palais muqueux avant de s'aboucher dans le cavum.

➢ **Sa face médiale :**

Le septum nasal est une structure sagittale médiane ostéo-cartilagineuse formée par la réunion de divers éléments :

- cartilage quadrangulaire en bas et en avant
- lame perpendiculaire de l'ethmoïde en haut
- vomer en arrière

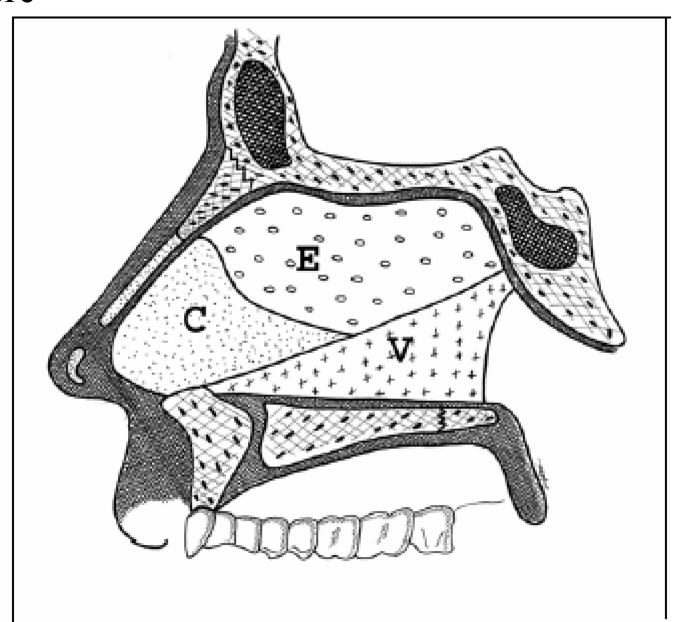


Figure 1 : rapports du septum (coupe sagittale). C. cartilage septal – E. lame perpendiculaire de l'ethmoïde – V. vomer [88].

➷ **Sa paroi latérale :**

Elle est constituée de l'association de six os qui définissent trois plans se chevauchant :

• Le maxillaire supérieur qui, dans sa partie inférieure, voit s'aboucher le canal lacrymo-nasal.

• Le sphénoïde par l'intermédiaire de la ptérygoïde

• La lame verticale du palatin

• L'unguis qui protège la partie médiane de la voie lacrymale

• Le cornet inférieur

• L'ethmoïde

Au niveau de cette face latérale se trouvent les cornets nasaux supérieur, moyen et inférieur. En arrière et latéralement à chaque cornet, loge le passage nasal correspondant ou méat. Au dessus du cornet supérieur se trouve un récessus étroit, le récessus sphéno-ethmoïdal, dans lequel s'ouvre le sinus sphénoïdal. Le méat supérieur est un passage court oblique s'étendant sur la moitié de la longueur du rebord supérieur du cornet moyen. Les cellules ethmoïdales postérieures s' y ouvrent. Le méat moyen se trouve en dessous et latéralement au cornet moyen et se continue vers l'avant par une dépression peu profonde située au dessus du vestibule dénommée atrium (antre) du méat moyen. En surélevant ou en réséquant le cornet moyen, la paroi latérale de ce méat peut être complètement visualisée. Il s'y trouve une surélévation arrondie ou bulle ethmoïdale ; au dessus et en face de cette dernière s'observe le hiatus semi-lunaire. Ce dernier est limité en bas par le bord saillant concave du

processus unciné de l'os ethmoïde et se poursuit par une fente courbe ou infundibulum, limité en haut par la bulle ethmoïdale et en bas par le processus unciné de l'os ethmoïde

➩ **Sa voûte :**

Elle présente une forme de gouttière concave sur sa face inférieure. Ses bords latéraux correspondent aux parois latérales des fosses nasales et au septum. Elle peut être divisée en trois segments :

• Un segment antérieur fronto-nasal, oblique en haut et en arrière et répondant à l'épine nasale, à la face postérieure des os propres du nez et à la voûte septotriangulaire.

• Un segment moyen horizontal, constitué par la lame criblée puis par le processus ethmoïdal du corps du sphénoïde.

• Un segment postérieur ou sphénoïdal oblique en bas et en arrière.

L'approche endoscopique est un excellent moyen de visualisation et d'étude de l'anatomie des fosses nasales, notamment de la région turbinale, du méat moyen et du récessus sphéno-ethmoïdal.

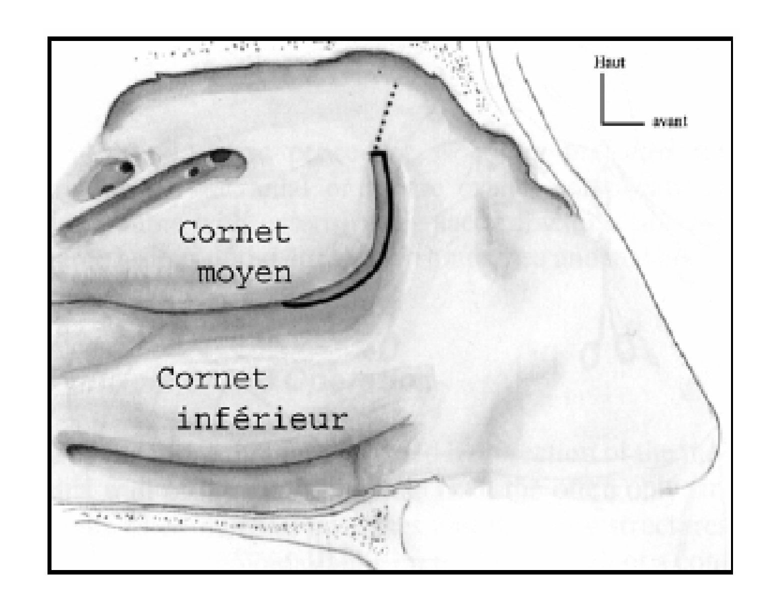


Figure 2 : paroi latérale de la fosse nasale gauche [88].

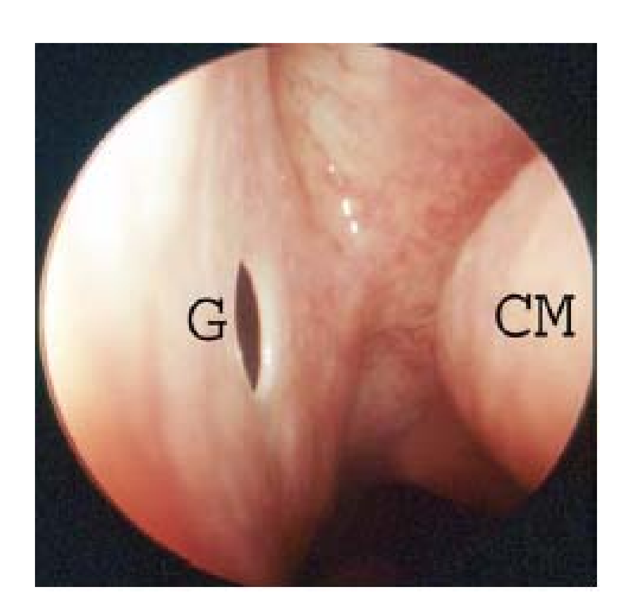


Figure 3 : vue endoscopique de la fosse nasale droite. G = orifice accessoire de Giraldès ; CM = queue du cornet moyen [88].

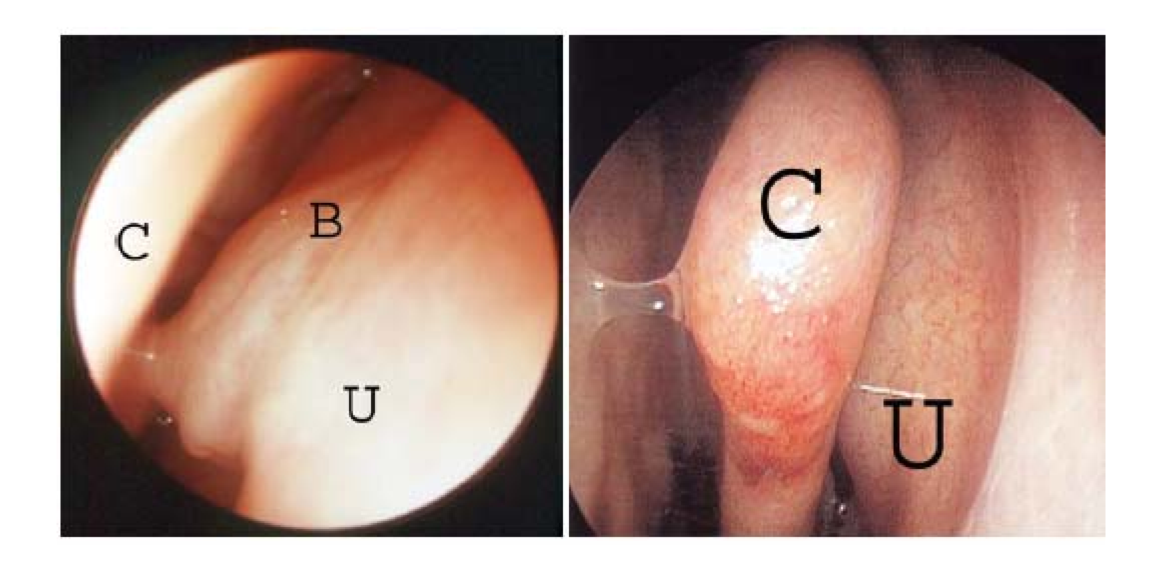


Figure 4 : endoscopie de la fosse nasale gauche et de son méat moyen. C = cornet moyen ; U = unciforme ; B = bulle. [88]



Figure 5 : récessus sphéno-ethmoïdal gauche. Vue endoscopique 0°. C = cloison nasale ; OS = ostium du sphénoïde ; CM = cornet moyen [88].

➲ La vascularisation :

La muqueuse des fosses nasales est très richement vascularisée, par des contingents artériels provenant des artères carotides interne et externe, avec une anastomose de ces deux systèmes au niveau de la tache vasculaire.

• Le système carotidien interne :

Il vascularise les fosses nasales par l'intermédiaire des artères ethmoïdales antérieure et postérieure issues de l'artère ophtalmique. Ces deux artères prédominent dans la vascularisation de la partie supérieure et externe des fosses nasales.

• Le système carotidien externe :

Il tient une place prépondérante (75% de la vascularisation) grâce à l'artère maxillaire interne et à l'artère faciale. La première prend le nom d'artère sphéno-palatine lors de sa sortie du foramen sphéno-palatin où elle donne naissance aux artères postéro-septale et postéro-latérale.

L'artère faciale donnera naissance à l'artère labiale qui, après anastomose avec son homologue controlatérale, formera l'arcade coronaire. Cette arcade donne une branche à destinée septale ou artère de la sous-cloison (figure 6).

Les artères ethmoïdales antérieure et postérieure vascularisent les cellules ethmoïdales, les sinus frontaux et la voûte nasale ; la branche sphéno-palatine irrigue la membrane muqueuse recouvrant les cornets, les méats et le septum ; tandis que les branches infra-orbitaire et alvéolaire de l'artère maxillaire interne alimentent la membrane cellulaire du sinus maxillaire.

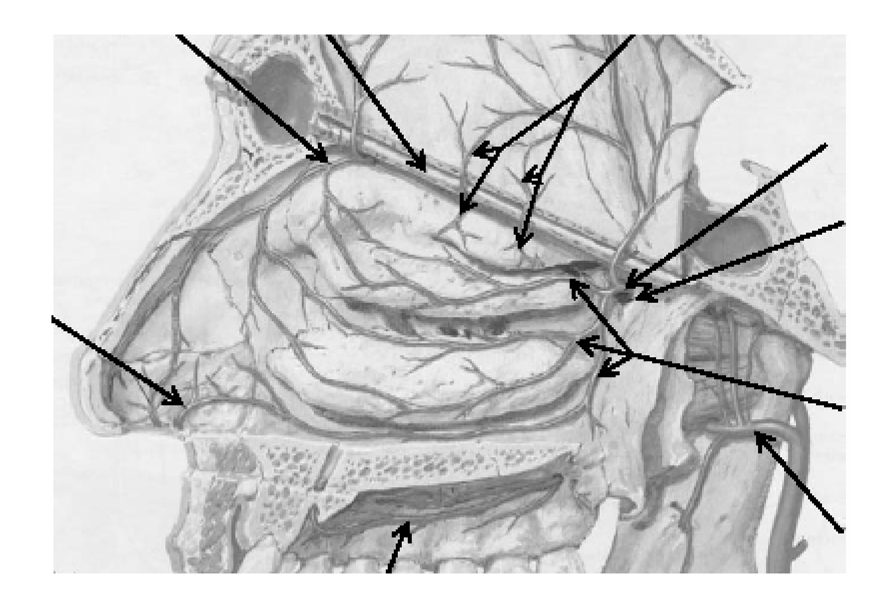


Figure 6 : 1. Artère de la sous cloison 2. Artère ethmoïdale antérieure 3. Lame criblée 4. Artères ethmoïdales postérieures 5. Artère sphéno-palatine 6. Foramen sphéno-palatin 7. Artères postéro-latérales 8. Artère maxillaire interne [88].

Toutes ces artères s'anastomosent réalisant des suppléances parfois redoutables en cas d'épistaxis. La plus importante de ces anastomoses demeure la tache vasculaire décrite à la fin du XIXe siècle par Little et Kiesselbach. Il s'agit d'une zone de ramifications terminales des artères palatines antérieures, naso-palatine, ethmoïdales antérieures et de la sous-cloison.

➲**La microvascularisation** du nez comporte trois caractéristiques notables :

1) un réseau capillaire sous épithélial dense, avec des fenestrations entre les cellules endothéliales. Ce réseau apporte les nutriments nécessaires aux épithéliums et glandes tout comme il permet le passage d’eau dans la lumière en vue de son évaporation et pour le conditionnement de l’air.

2) Un système de capacitance des vaisseaux ou des sinus qui, lorsqu’ils sont distendus, bloquent la lumière nasale ; et lorsqu’ils sont vident, ouvre les voies nasales. Les modifications de leur volume vont affecter les fonctions de filtrage et de conditionnement de l’air qui incombent au nez.

3) Des anastomoses artérioveineuses qui permettent un passage rapide du sang vers la muqueuse.. Elles sont probablement très importantes dans le conditionnement de l’air et lors des mécanismes de contre-courant qui tendent à conserver le cerveau intact dans des conditions climatiques chaudes et sèches. La relation anatomique entre ces différents systèmes n’est pas encore bien maîtrisée, tout comme le contrôle différentiel en termes d’actions des médiateurs et des nerfs. Au cours d’inflammations neurogènes, les nerfs sensoriels sont excités et libèrent des médiateurs à action locale tels que la substance P via les réflexes axonaux. Ces neuropeptides sensoriels vont causer une vasodilatation, une congestion vasculaire avec extravasation des liquides à partir des veinules post-capillaires, ce qui va entraîner un œdème et

une exsudation. Il peut également y avoir une sécrétion à partir des glandes sous muqueuses [321].

Le réseau veineux est quant à lui prédominant à la partie latérale des fosses nasales (cornets moyens et inférieurs plus partie inférieure du septum) où il s'organise en un véritable tissu caverneux.

Les nerfs voués aux sensations ordinaires sont la branche naso-ciliaire de l'ophtalmique (partie antérieure du septum et paroi latérale de la cavité nasale), les filaments en provenance de la branche alvéolaire antérieure du maxillaire (méat et cornet inférieur), le nerf du canal ptérygoïdien (parties supérieure et postérieure du septum, cornet supérieur), des branches naso-palatines (partie moyenne du septum), palatines antérieures et nasales (cornets moyen et inférieur) du ganglion sphéno-palatin [108].

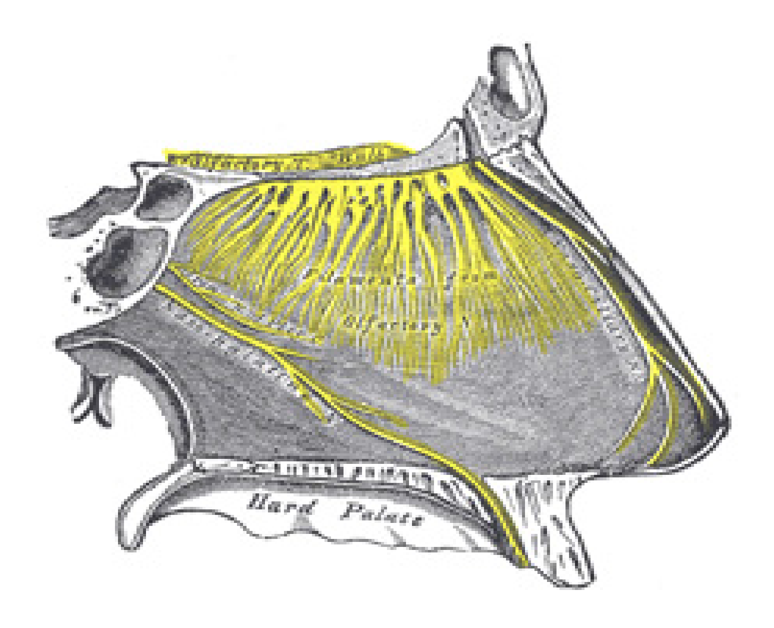


Figure 7 : nerfs du septum nasal, côté droit [108].

2. Muqueuse nasale [189, 198, 313]

Elle comprend une muqueuse respiratoire et une muqueuse olfactive. Seule la muqueuse de type respiratoire fera l'objet d'une description détaillée dans le cadre de notre travail, avec trois éléments principaux à retenir :

- l'épithélium de surface ; de type cylindrique pseudo-stratifié, avec une épaisseur de 30 à 70 μ. On y reconnaît 4 types cellulaires : les cellules ciliées, les cellules caliciformes, celles à bordure en brosse et celles basales.
- la membrane basale : elle est constituée d'une substance amorphe de fibres réticulées.
- le chorion : est un tissu conjonctif contenant une couche lymphoïde réticulo-histocytaire, une couche glandulaire et une couche profonde dite vasculaire.

Trois fonctions essentielles incombent à la muqueuse nasale : ciliaire, glandulaire sécrétoire et vasomotrice.

a- Immunologie de la muqueuse nasale [189, 198, 313]

Les muqueuses nasales sont en contact permanent avec de nombreux agents étrangers contenus dans le milieu ambiant (bactéries, virus, toxines, allergènes...).

A l'inverse du revêtement cutané qui, par son épaisseur et sa cohérence, constitue une barrière efficace à la pénétration des germes, la muqueuse nasale n'est recouverte que d'un épithélium fin et relativement perméable. Il était donc indispensable que l'organisme se dote de

moyens de protection efficaces pour se défendre contre le risque infectieux auquel sont constamment exposées les muqueuses.

Ainsi, l'environnement nasal contient-il de nombreuses bactéries ; des bactéries saprophytes d'une part, mais aussi des bactéries pathogènes que l'on retrouve chez des individus qui ne présentent aucun stigmate d'infection clinique. Ceci est permis par un système immunitaire dont les compartiments locaux et systémiques, humoraux et cellulaires agissent en parfaite synergie.

a.1. Les moyens de défense de la muqueuse nasale

La première ligne de défense

Elle est non spécifique.

Elle est constituée d'une double barrière :

▪ Une barrière statique, c'est la barrière épithéliale.

L'effet barrière résulte d'une part des propriétés de cohésion intercellulaire (par un phénomène d'adhésivité réversible des membranes cellulaires de la muqueuse) ; d'autre part, des propriétés de la membrane basale qui assure la cohésion de l'assise épithéliale et joue par ailleurs un rôle de filtre pour les molécules et de barrière pour la plupart des cellules.

▪ Une barrière dynamique : c'est le système muco-ciliaire, qui réalise une barrière mécanochimique de première importance dans la défense de la muqueuse naso-sinusienne.

De plus, parmi les constituants organiques de ce mucus, on retrouve :
- *des enzymes lytiques* qui sont capables de lyser la paroi de certaines bactéries (on retrouve des hydrolases dont le lyzosyme, et des glucosidases).
- *des inhibiteurs enzymatiques* qui protègent l'épithélium et les immunoglobulines contre les enzymes libérées par certaines bactéries et les leucocytes détruits, en particulier les protéases.
- *de l'interféron* qui empêche la multiplication virale dans les cellules saines.
- *des immunoglobulines*, des IgA à 80 %, mais aussi des IgG, des IgM.

La deuxième ligne de défense

Celle-ci est spécifique, c'est le système immunitaire annexé à la muqueuse nasale que les Anglo-Saxons ont nommé le NALT (Nasal Associated Lymphoid Tissue).

La troisième ligne de défense

Elle est non spécifique, c'est l'inflammation non spécifique qui met en oeuvre :
- l'activation du complément (par la voie alterne et la voie classique),
- la dégranulation des mastocytes (qui permet la libération d'histamine, puis par voie réflexe la libération de nombreux neuropeptides dont la substance P),
- la libération d'enzymes protéolytiques par les cellules inflammatoires (polynucléaires, etc...).

a.2. Le système immunologique local

➊ Données générales

Le concept d'un réseau immunitaire particulier aux muqueuses fut soupçonné il y a environ une cinquantaine d'années (essai d'immunisation par voie respiratoire ou digestive). Sa connaissance relativement récente, avec la découverte des immunoglobulines A sécrétoires dans les années 80, est encore fragmentaire mais s'améliore rapidement.

On sait aujourd'hui qu'il représente une masse importante de tissu lymphoïde constitué à la fois :

- de formations lymphoïdes organisées macroscopiques (anneau de Waldeyer dans l'oro-pharynx, plaques de Peyer au niveau de la muqueuse de l'intestin).
- d'un infiltrat lympho-plasmocytaire disséminé à l'intérieur des revêtements muqueux (lymphocytes T, lymphocytes B, plasmocytes) qui peuvent se regrouper sous forme d'amas lymphoïdes microscopiques que l'on a appelé les follicules lymphoïdes sous-épithéliaux (mais dont l'existence est controversée).

Le terme de MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue) a été proposé pour caractériser ces systèmes immunologiques locaux qui constituent des postes avancés du système immunologique central, que sont le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques et le sang circulant.

On a proposé ainsi les termes de GALT (Gut...) au niveau de l'intestin, de BALT au niveau des bronches (Bronchus...), puis de CALT pour les

yeux (Conjonctival...), et plus récemment (1983, Brandtzaeg, Suède) de NALT pour le système immunologique naso-sinusien.
Ce système immunitaire muqueux local possède la propriété caractéristique de constituer un système interconnecté. En effet, les lymphocytes T et les lymphocytes B qui lui appartiennent ont le pouvoir de transporter l'information immunitaire en se déplaçant d'une formation lymphoïde muqueuse à une autre, par voie lymphatique ou sanguine. Cette capacité de mobilité cellulaire que l'on appelle l'écotaxie permet une bonne diffusion de l'information immunitaire et assure une réponse rapide contre les antigènes, bactériens ou viraux, qui ont pénétré l'organisme, soit par ingestion, soit par inhalation. Ce système immunitaire permet également l'acquisition d'une mémoire immunologique.

❷ Le système immunologique local naso-sinusien ou barrière immunitaire naso-sinusienne (le NALT)

Constitution :
➩ **Au niveau de l'épithélium** sont retrouvés trois types de cellule ayant un rôle important dans ce système immunologique local.
▪Les cellules dendritiques de Langerhans qui sont une variété de macrophage. Ce sont des cellules particulières, de forme irrégulière, avec des digitations qui infiltrent les cellules de l'épithélium. On sait qu'elles jouent un rôle capital dans l'information antigénique par leur va et vient incessant entre l'épithélium et le chorion. Elles sont capables d'activer les lymphocytes T et de libérer de l'interleukine I. Elles peuvent

être porteuses d'immunoglobulines E et être activées en présence de l'allergène correspondant.

▪Les cellules M dénommées ainsi par analogie aux cellules M retrouvées au niveau des plaques de Peyer ; elles ont un rôle actif de phagocytose des antigènes, qu'elles présentent ensuite aux lymphocytes T.

▪Les lymphocytes intra-épithéliaux : ce sont presque uniquement des lymphocytes T suppresseurs cytotoxiques (CD8+), avec un pouvoir cytotoxique à médiation cellulaire et anticorps-dépendant du fait même de leur situation en première ligne, puisqu'au niveau de l'épithélium, il est licite de penser que ces cellules jouent un rôle important dans la défense de l'organisme.

➭ **Au niveau du chorion**, (lamina propria) sont retrouvés comme cellules importantes dans la défense immunitaire de la muqueuse naso-sinusienne :

▪des macrophages qui ont une fonction phagocytaire et de présentation antigénique aux lymphocytes T,

▪Les lymphocytes de type T qui sont plus nombreux que les lymphocytes B. Les lymphocytes T helper sont en nombre supérieur aux lymphocytes T suppresseurs et/ou cytotoxiques. Il est à noter que les lymphocytes T suppresseurs CD8+ sont concentrés plus nettement dans les régions périglandulaires. Les lymphocytes B, quel que soit leur statut, jeune, mâture ou activé, sont épars et peu nombreux dans la muqueuse nasale saine.

▪Les cellules plasmocytaires qui proviennent de la différenciation des lymphocytes B, différenciation qui s'est très probablement effectuée au niveau des follicules lymphoïdes de l'anneau de Waldeyer et en particulier au niveau des amygdales. Mais on insiste actuellement sur le phénomène de "homing" qui est un trafic cellulaire en provenance du système immunologique local de la muqueuse intestinale, le GALT (les lymphocytes B seraient sensibilisés initialement au niveau de la muqueuse de l'intestin, au niveau des plaques de Peyer, puis gagneraient le chorion et seraient transportés vers d'autres sites muqueux, en particulier la muqueuse naso-sinusienne, par un phénomène de migration avec assignation à résidence, où ils se différencient en plasmocytes producteurs d'anticorps. Cette assignation à résidence dépend des molécules d'adhésion que possèdent certains lymphocytes T à mémoire longue). En revanche, la possibilité d'une différenciation locale n'est pas établie (puisque la présence de véritables follicules lymphoïdes sous-épithéliaux est encore incertaine actuellement).
Les plasmocytes à IgA sont les plus nombreux (75%), puis viennent les plasmocytes à IgG (IgG1 > IgG3 > IgG2 > IgG4). Ensuite on retrouve les plasmocytes à IgM puis à IgD. En revanche, on ne retrouve pas de plasmocytes sécrétant des IgE au niveau du NALT, les IgE ayant leur origine au niveau des ganglions lymphatiques.

➭ **Au niveau des sécrétions nasales** : les éléments constitutifs du NALT retrouvés au niveau des sécrétions nasales sont bien sûr les immunoglobulines.

▪ **Les immunoglobulines A sécrétoires** : Les IgAs constituent la classe dominante des immunoglobulines présentes dans les sécrétions nasales (80%). Elles sont synthétisées localement par les plasmocytes de la lamina propria.

Les immunoglobulines A sécrétoires sont de structure dimérique, constituée de deux monomères d'IgA, comportant chacun deux chaînes lourdes alpha et deux chaînes légères kappa ou lambda, strictement identiques, c'est-à-dire possédant la même spécificité antigénique.

Ces deux monomères sont reliés l'un à l'autre, au niveau de l'extrémité Fc terminale de leurs chaînes lourdes, par une pièce de jonction, la pièce J, de nature protéique, synthétisée elle aussi par le plasmocyte.

Les IgA dimériques liées à la pièce J traversent le chorion et arrivent au niveau du pôle basal de l'épithélium dont les cellules produisent la pièce sécrétoire (PS). Celle-ci s'enroule autour de la molécule d'IgA au niveau du pôle basal de la cellule épithéliale, ce qui permet son transport par pinocytose à travers la cellule et leur expulsion vers la lumière dans le mucus nasal.

Outre son rôle de transporteur, la pièce sécrétoire confère à la molécule d'IgA une résistance accrue aux dégradations protéolytiques.

Il existe deux sortes d'immunoglobulines A, les IgA1 et les IgA2 (ce qui est fonction de la sous-classe alpha1 ou alpha2 de leur chaîne lourde). Les IgA1 sont plus fragiles que les IgA2 vis-à-vis des protéases microbiennes, c'est pourquoi elles sont relativement moins présentes au niveau des sécrétions nasales (50%) que dans le sang circulant (85%)

(inversement, les IgA2 représentent 15% des IgA sériques et 50% des IgA sécrétoires).

- Rôle des immunoglobulines A sécrétoires

Les IgAs agissent en synergie avec la clairance muco-ciliaire d'une part en participant à la structure fibrillaire du mucus, mais aussi en agglutinant les bactéries qui sont ainsi piégées dans le mucus et plus facilement éliminées par le mouvement ciliaire vers l'arrière dans les cavités pharyngées.

Les IgAs ont aussi une action de neutralisation de certains récepteurs bactériens, empêchant les bactéries d'adhérer à l'épithélium et par là même de coloniser la sous-muqueuse.

Elles ont un rôle de neutralisation de certaines toxines bactériennes.

Elles ont également une action protectrice contre de nombreuses infections virales en limitant la multiplication des virus, en particulier ceux dont le cycle de réplication est essentiellement local et limité aux surfaces muqueuses (comme le virus para-influenzae ou les rhinovirus). Elles ont aussi un rôle contre les virus dont le cycle de réplication associe une multiplication locale mais aussi une virémie (comme le virus grippal par exemple).

Il est important de noter que les IgA sécrétoires n'activent pas le complément et de ce fait, n'entraînent pas de réaction inflammatoire locale susceptible de léser la muqueuse.

▪**Les immunoglobulines A** : On retrouve des IgA monomériques, en très faible quantité, d'origine interstitielle, qui suffusent à travers les cellules épithéliales.

▪**Les immunoglobulines G** : Les IgG sont les anticorps qui prédominent dans le sang circulant et qui représentent la plupart des anticorps protecteurs vis-à-vis des infections. Cependant, au niveau des sécrétions nasales, elles sont beaucoup moins nombreuses. Elles proviennent en partie du sang circulant par transudation ou exsudation et en partie d'une synthèse locale par les plasmocytes à IgG du chorion.

Elles peuvent partiellement suppléer les IgA mais possèdent des actions différentes car elles activent le complément. Par ailleurs, elles neutralisent les virus, les endotoxines bactériennes et agglutinent les bactéries (mais moins efficacement que les IgAs cependant).

Il existe quatre sous-groupes d'IgG :

- Les IgG1 et IgG3 qui fournissent la réponse immune la plus large et dominante envers les antigènes de nature protéique et polypeptidique d'origine bactérienne ou virale.
- Les IgG2 qui ont la plus forte affinité pour l'antigène polysaccharidique streptococcique dont le pneumocoque. Elles ont de plus une action protectrice contre l'infection des bactéries encapsulées, en particulier l'Haemophilus influenzae.
- Les IgG4 ont un rôle important dans la réaction allergique.

▪**Les immunoglobulines M** : Les IgM sont de structure pentamérique (5 monomères reliés par une pièce J). Elles seraient synthétisées localement et leur transport serait assuré selon le schéma de transport des IgAs. Cependant, l'action locale des IgM reste à démontrer.

a.3. Mise en place des moyens de défense

La défense de la muqueuse nasale se fait selon deux étapes :

❶Les agents infectieux sont d'abord pris en charge par la clairance muco-ciliaire (cette barrière mécano-chimique est très efficace) et les IgA sécrétoires qui, ainsi, assurent une **exclusion immunitaire**, empêchant l'entrée de ces agents pathogènes dans la muqueuse et de ce fait évitant l'inflammation nasale d'une part, mais aussi l'immunisation.

❷Si ces moyens sont insuffisants, les agents infectieux pénètrent dans la muqueuse et on assiste à la mise en jeu des phénomènes inflammatoires au sein desquels les polynucléaires, les macrophages, les IgG et les lymphocytes B et T jouent le rôle essentiel d'**élimination immunitaire**. Cette deuxième étape permet de mettre en jeu les phénomènes d'immunisation et donc de mémoire immunologique.
Lorsque les germes ont traversé cette première ligne de défense muqueuse, et que ces moyens sont dépassés, il se produit un afflux d'immunoglobulines d'origine sérique (IgG, IgA, IgM et IgE) faisant intervenir le système immunologique central.

CONCLUSION :

Alors que les premières lignes de défense des voies aéro-digestives supérieures en général, et donc de la muqueuse naso-sinusienne, étaient autrefois considérées comme peu spécifiques, on doit aujourd'hui admettre l'existence d'une spécificité des moyens de défense rapprochés.

De plus, l'immunité était autrefois considérée comme un phénomène général et central, qu'elle soit humorale ou cellulaire. Elle doit désormais être considérée au niveau des différents sites périphériques et l'existence d'un système immunitaire local naso-sinusien, est une notion maintenant indiscutable.

Il faut cependant admettre que nos connaissances sur ce système immunitaire annexé à la muqueuse nasale sont encore parcellaires et que d'autres travaux permettront sans doute une meilleure compréhension de certaines maladies inflammatoires chroniques naso-sinusiennes.

Ces recherches permettront probablement aussi de connaître le rôle que joue le NALT, ou plutôt celui qu'il ne joue pas, dans la rhinosinusite chronique, qui est une affection qui semble illustrer sa défaillance, alors que l'immunité générale paraît intacte.

B- RAPPEL ANATOMIQUE DES SINUS [88, 108, 322]

La figure ci-dessous illustre l'anatomie générale des sinus.

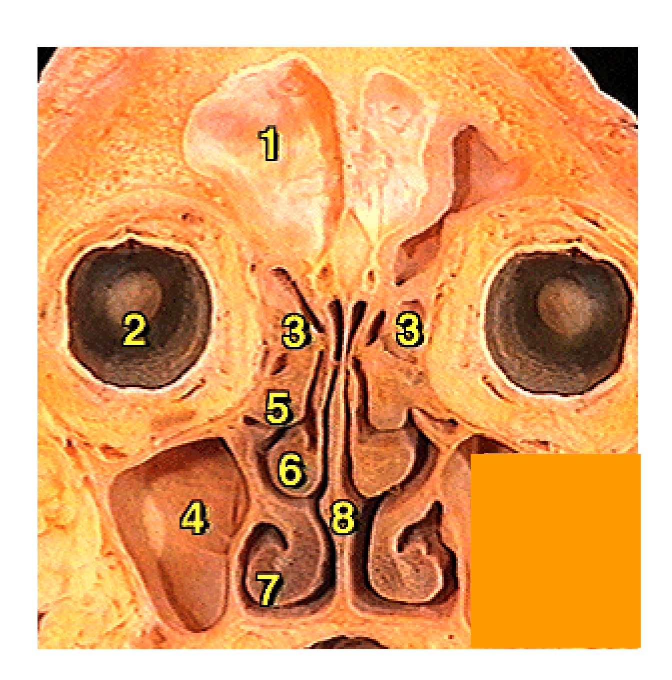


Figure 8 : anatomie générale des sinus. 1) sinus frontal ; 2) orbite ; 3 sinus ethmoïdal ; 4) sinus maxillaire ; 5) cornet supérieur ; 6) cornet moyen ; 7) cornet inférieur ; 8) cloison.

1. Sinus maxillaire

C'est la cavité maxillaire la plus volumineuse (5 à 12cm^3) ; il présente une forme pyramidale ayant pour base la cloison intersinuso-nasale et un sommet latéral externe. Ses faces sont supérieure (orbitaire), antérieure (jugale), postérieure (ptérygo-maxillaire) et inférieure (dentaire)

↳**La paroi supérieure** répond au plancher de l'orbite. Elle est parcourue par la gouttière et le canal vasculo-nerveux sous orbitaire

↳**La paroi postérieure** ou ptérygo-maxillaire sépare le sinus maxillaire de la région ptérygo-maxillaire où cheminent d'importants éléments vasculo-nerveux, à savoir l'artère maxillaire interne, le nerf maxillaire supérieur, le ganglion sphéno-palatin et le plexus veineux ptérygoïdien .

↳**La paroi antérieure ou jugale** : à sa partie supérieure se situe le trou sous-orbitaire d'où émerge le nerf sous-orbitaire ; à sa partie inférieure le sinus répond au vestibule buccal. Cette paroi est parcourue par des canalicules osseux où cheminent les nerfs dentaires et les artérioles, tout comme au niveau de la paroi postérieure.

↳**La paroi inférieure ou plancher du sinus** : située au dessous du niveau du plancher de la fosse nasale, elle se caractérise par la présence d'artérioles dentaires. Les dents qui contractent ainsi un rapport (dents sinusiennes) avec cette paroi sont : les premières et deuxièmes molaires et la deuxième prémolaire.

↳**La paroi interne ou cloison intersinuso-nasale** représente la moitié inférieure de la paroi externe de la fosse nasale.
la zone de jonction entre les parois supérieure et interne à un intérêt capital car c'est là que siège l'ostium maxillaire, qui fait communiquer le sinus maxillaire avec la fosse nasale .

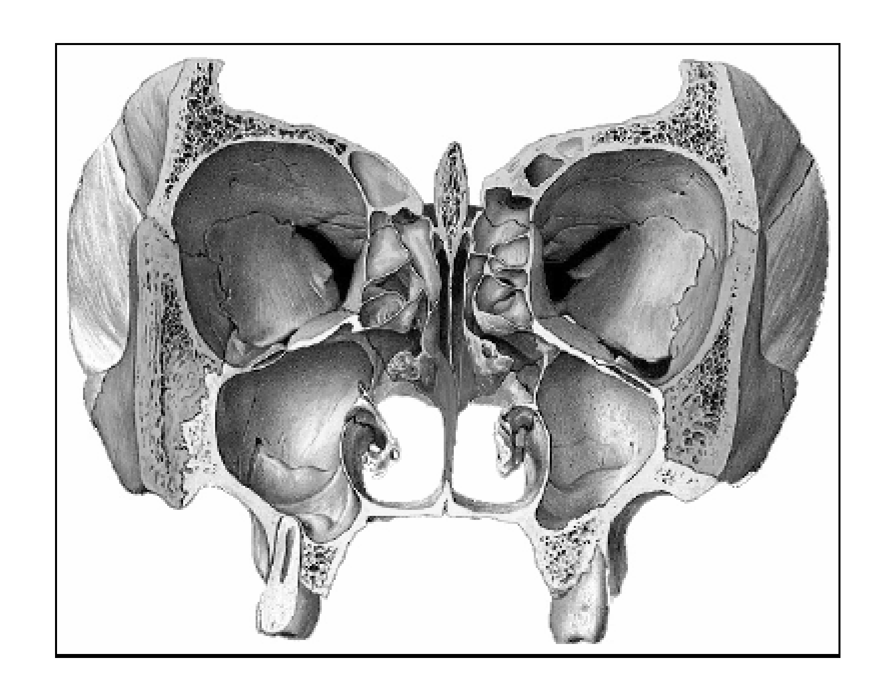


Figure 9 : coupe frontale passant par les sinus maxillaires [88].

2. Sinus frontaux

Ils correspondent aux cavités aériques les plus antérieures, situées dans un dédoublement de l'os frontal. Leur pneumatisation est sujette à de nombreuses variations.

Quatre parois et un canal leur sont décrits :

➭**La paroi antérieure :** Elle est en rapport avec le périoste, le muscle frontal et le muscle sourcilier ainsi qu'avec des éléments vasculo-nerveux.

➬**La paroi postérieure :** Elle forme un angle aigu avec la paroi inférieure. A sa partie interne, elle devientnaso-ethmoïdale et se prolonge par le toit de l’ethmoïde.

➬**La paroi inférieure** : est le siège de l’orifice nasal du sinus frontal et présente deux segments à décrire :

• Un premier, orbitaire, qui correspond à la réunion de l’os frontal, de l’os lacrymal, de l’os planum et de la lame papyracée. Il présente des rapports avec le muscle oblique supérieur, la capsule de Tenon, le coussinet adipeux orbitaire ainsi que les structures neurovasculaires orbitaires.

• Un second, ethmoïdonasal : limité latéralement par le segment orbitaire, médialement par la cloison intersinusienne et en arrière par la région ethmoïdo-frontale

➬**La paroi médiale** : est variable quant à sa position et sa taille. Elle sépare les cavités frontales droite et gauche.

➬**Le canal naso-frontal** : assure le drainage et la ventilation du sinus frontal. De forme et de longueur variables, il chemine à travers les cellules ethmoïdales antérieures et s'abouche à l'extrémité supérieure de la gouttière uncibulaire.

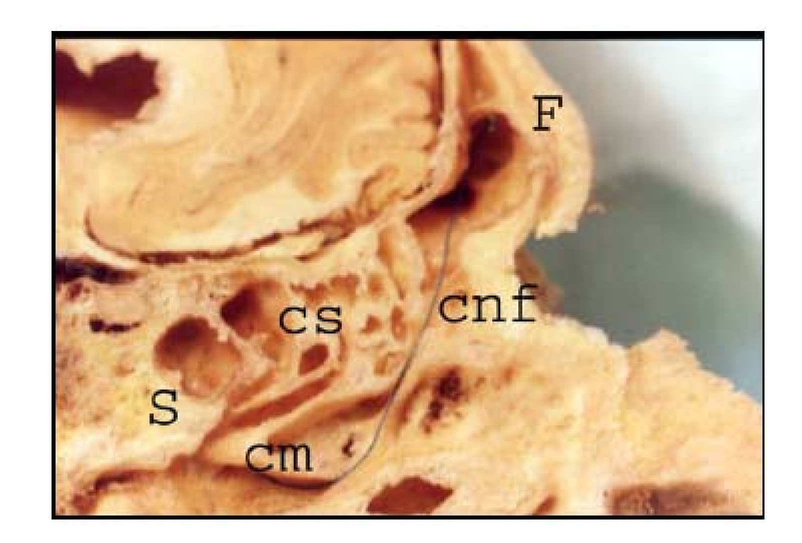


Figure 10 : rapports du canal naso-frontal (cnf). F. sinus frontal – cm et cs. Cornet moyen et supérieur – S. sphénoïde [88].

3. Sinus ethmoïdaux

Ils sont formés d'un ensemble de cavités pneumatiques ou cellules ethmoïdales creusées dans l'épaisseur de la masse latérale de l'ethmoïde. Ces cellules empiètent souvent sur les os voisins et s'ouvrent dans les fosses nasales aux niveaux des méats moyen et supérieur.

La cellule ethmoïdale constitue l'unité anatomique du labyrinthe ethmoïdal. Elle a une forme polygonale, avec des faces aplaties et des angles aigus et s'abouche dans le méat par un orifice situé en général à son pôle inférieur. Toutes ces cellules sont enchevêtrées de façon inextricable, d'où le nom de labyrinthe. On les systématise par rapport à la racine cloisonnante du cornet moyen, ce qui permet de distinguer :

•l'ethmoïde antérieur, situé en avant de la racine cloisonnante du cornet moyen et dont toutes les cellules débouchent dans le méat moyen.

•l'ethmoïde postérieur moins important, situé en arrière de la racine cloisonnante du cornet moyen et dont les cellules débouchent dans le méat supérieur.

le labyrinthe ethmoïdal répond :

- en haut au plancher du sinus frontal tout en avant, et à l'étage antérieur de la base du crâne sur tout le reste de son étendue.

-en dedans à la moitié supérieure de la fosse nasale.

-en avant à l'apophyse montante du maxillaire supérieur et à l'unguis.

-en dehors à la cavité orbitaire dont il est séparé par l'os planum.

4. Sinus sphénoïdaux:

Ce sont les cavités les plus profondes du complexe sinusien. Le sinus sphénoïdal est pair et médian, logé dans l’os spongieux du corps du sphénoïde. C'est la seule cavité qui se draine hors des systèmes méatiques ethmoïdaux.

Chaque sinus comporte 6 parois :

- La paroi antérieure, qui répond principalement dans sa portion externe aux cellules ethmoïdales postérieures. Dans sa partie médiale, elle accueille l’ostium. Cette paroi est limitée latéralement par le cornet supérieur. A sa partie inférieure une branche de l’artère sphéno-palatine, nommée artère de la cloison, y chemine fréquemment.

- La paroi inférieure : il s’agit d’une structure épaisse responsable de la voûte de la partie postérieure des cavités nasales. Elle est parcourue par les canaux sphéno-vomériens, vidiens et ptérygo-palatins.

- La paroi supérieure : elle répond aux étages antérieur et moyen de la base du crâne dont elle est séparée par la dure-mère. A l'avant de celle-ci se trouve la région olfactive, avec à son centre le canal optique et en arrière l'hypophyse.
- La paroi postérieure est en regard de l'étage postérieur de la base du crâne dont elle est séparée par la dure-mère, le sinus occipital transversal, le tronc basilaire et la 6ème paire crânienne.
- La paroi latérale : elle est en rapport d'arrière en avant avec le sinus caverneux, le canal optique, la paroi médiale de l'orbite mais aussi la carotide interne et les nerfs oculomoteurs.
- La paroi médiale est inconstante et sépare chacun des sinus du septum nasal.

II- RAPPELS DE LA PHYSIOLOGIE DES FOSSES NASALES ET DES SINUS [198, 313]

A- PHYSIOLOGIE RESPIRATOIRE DES FOSSES NASALES

Les fosses nasales sont différenciées en deux secteurs distincts :

- la partie supérieure assure l'olfaction
- la partie inférieure constitue l'étage respiratoire

La physiologie respiratoire nasale assure trois fonctions :

- le passage de l'air lors de l'inspiration,
- le conditionnement de l'air en l'humidifiant et en le réchauffant,
- la filtration de l'air, participant ainsi à l'épuration et au mécanisme de défense anti-infectieux

Ces trois composantes de la physiologie respiratoire s'expliquent par l'histologie de la muqueuse pituitaire de type respiratoire cilié. Cette muqueuse est revêtue d'un épithélium de surface comportant plusieurs types de cellules : ciliées, à microvillosités, caliciformes sécrétant du mucus, basales susceptibles de régénérer les cellules précédentes.

La muqueuse est également constituée de plusieurs autres éléments :

- un chorion contenant des cellules de défense (lymphocytes T et B, plasmocytes
- un système vasculaire complètement différencié ;
- une innervation sensitive et neurovégétative.

1. Fonction respiratoire ou ventilatoire

La respiration nasale est la respiration physiologique. La respiration buccale n'intervient qu'en cas d'effort ou d'obstruction nasale. Les courants inspiratoire et expiratoire circulent dans la partie inférieure des fosses nasales, balayant ainsi les méats et les cornets. Lorsque le débit ventilatoire est faible (inférieur à 0,150 litres par seconde, le flux est laminaire. Lors de gros débits, le flux est turbulent, augmentant ainsi les contacts air-muqueuse et favorisant la fonction de conditionnement (réchauffement et humidification). Pour des débits intermédiaires, le flux est mixte.

Les fosses nasales constituent une véritable résistance à l'entrée des voies respiratoires, de l'ordre de 40 résistances, ayant une double origine vestibulaire et turbinale. La résistance vestibulaire est due à

la turgescence des cornets survenant alternativement dans chaque fosse nasale selon un cycle physiologique variant de deux à cinq heures.

2. Fonction de conditionnement

Elle permet le réchauffement et l'humidification de l'air inspiré.
- le réchauffement est favorisé par les turbulences de l'air et la richesse du système vasculaire pituitaire. Après passage dans les fosses nasales, l'hygrométrie de l'air inspiré atteint 60 à 95 % et sa température 37°c.
- l'humidification provient de l'évaporation de l'eau du mucus. Elle est indispensable à l'activité des cils.

3. Fonction d'épuration

Elle permet la protection des alvéoles pulmonaires car les particules en suspension dans l'air sont filtrées à plusieurs niveaux mais la majorité d'entre elles se déposent au niveau de la tête des cornets moyen et inférieur. Les autres sont prises en charge par l'activité muco-ciliaire, permettant l'évacuation en avant par mouchages et en arrière par les choanes.

Le mucus a également une fonction antibactérienne par les enzymes lytiques (lysosyme, protéases et les immunoglobulines A sécrétoires).

Il existe également des moyens de défense intramuqueux, immunitaires humoraux (IgG) et cellulaires dans le chorion (lymphocytes, macrophages).

B- PHYSIOLOGIE DES SINUS

Les sinus de la face sont des expansions diverticulaires des voies respiratoires supérieures communiquant avec les fosses nasales par des ostia.

On leur distingue au plan physiologique des fonctions extrinsèques et intrinsèques.

↳**Les fonctions extrinsèques** exercées dans le complexe crânio-facial découlent des études d'anatomie comparée. Elles jouent plusieurs rôles :

- allègement de l'ossature du crâne,
- protection mécanique des structures nerveuses,
- résonateur,
- conditionnement thermo-hygrométrique de l'air inhalé.

Aucun de ces rôles n'a été objectivement démontré.

Les sinus sont en fait des cavités fonctionnellement neutres.

↳**Les fonctions intrinsèques** de ventilation et de drainage sont essentielles et tributaires de la perméabilité des ostia et des caractéristiques du revêtement muqueux endosinusien.

La muqueuse sinusienne est un épithélium cilié, riche en cellules à mucus réalisant grâce à sa fonction muco-ciliaire un véritable appareil de défense du milieu intrasinusien. Le mouvement muco-ciliaire assure un drainage efficace et continu, toujours dirigé vers l'ostium. Ainsi pour le sinus maxillaire, le drainage s'effectue constamment vers le méat, condamnant ainsi toute l'efficacité d'une méatomie inférieure au

bénéfice d'une méatomie moyenne. Pour le sinus frontal, la situation du canal naso-frontal favorise encore le drainage.

La présence de cellules mobiles (lymphocytes, mastocytes, macrophages) témoigne également de la fonction immunitaire de la muqueuse respiratoire.

La ventilation sinusienne s'effectue par l'intermédiaire des ostia, permettant ainsi les échanges gazeux trans-muqueux. La taille des ostia est indépendante du volume sinusien mais conditionne la teneur en oxygène du gaz intrasinusien.

Au plan physiopathogénique le dysfonctionnement ostial rend compte de la pathologie douloureuse des sinusites aiguës bloquées. Qu'il soit primitif ou secondaire, il est au centre de la pathologie muqueuse des sinusites chroniques.

Dans la pathogénie des rhinosinusites chroniques, il faut également retenir les altérations des cellules ciliées et du mucus ainsi que des déficits immunitaires.

Enfin, les rapports anatomiques étroits des prémolaires et molaires avec les sinus maxillaires expliquent qu'un foyer dentaire chronique puisse être à l'origine d'une sinusite maxillaire.

L'anatomie et la physiologie tout à fait particulières de la cavité nasale vont alors très naturellement influencer le comportement des médicaments administrés par voie locale. Il importe alors de caractériser les spécificités des modalités qui prévalent lors de pareilles circonstances.

ETUDE GENERALE SUR LES MEDICAMENTS ADMINISTRES PAR VOIE LOCALE NASALE EN RHINOLOGIE

Les principales classes thérapeutiques susceptibles d'être l'objet d'une administration par voie locale nasale sont les corticoïdes, les antihistaminiques, les vasoconstricteurs, les antileucotriènes, l'héparine, le cromoglycate de sodium, le bromure d'ipratopium et puis certains médications utilisées par voie nasale dans des circonstances précises (solutions d'irrigations nasales, autres), en plus de la crénothérapie.

I- IMPORTANCE DE L'ETUDE

La base du traitement local de certaines pathologies rhinologiques telles que la rhinosinusite chronique est reconnue comme étant l'administration topique nasale des médicaments. Le mode de libération et la distribution de ceux-ci revêtent alors une importance clinique significative. Comme de nombreux progrès en matière de méthodologie d'évaluation de la distribution nasale de ces médicaments doivent encore être entrepris à la lumière des connaissances actuelles, il est alors difficile d'améliorer la libération nasale du médicament sans investigations, cette dernière étant connue comme étant à l'heure actuelle sous optimale à plusieurs égards.
L'importance de ces études se reflète à travers deux pathologies : la rhinosinusite et la polypose nasale.

La recherche en matière de disponibilité du médicament en rhinologie est très souvent entreprise en considérant la cavité nasale comme moyen de libération du médicament dans le milieu systémique. Une muqueuse de grande surface, perméable et vascularisée, avec éviction du premier passage métabolique facilite l'absorption du médicament avec un délai

d'action très court. Très peu d'études ont cependant été réalisées, surtout dans le domaine de la distribution nasale du médicament dans la cavité nasale en vue du contrôle des pathologies rhinologiques, notamment la rhinosinusite chronique. Cette dernière a une prévalence moyenne estimée dans la population générale estimée à 14 % et le traitement de première intention dans ce cadre est l'administration intranasale locale de médicaments, habituellement les corticoïdes. La chirurgie est prise en considération lorsque ce traitement échoue ; le traitement local est dans ces conditions une adjonction thérapeutique [1].

La recherche s'est focalisée, que l'administration soit topique ou systémique, sur la pénétration de la valve nasale, à savoir la partie la plus étroite des voies nasales. La distribution des différents types de médicaments au niveau de diverses zones de la cavité nasale a de ce fait été l'objet de moins d'attentions. De ces dernières zones, le méat moyen est la zone clé de la cavité nasale en termes de pathogénie et d'efficacité du traitement. En dépit de son importance, le méat moyen a été relativement négligé. Ceci s'oppose aux innovations chirurgicales en matière de traitements rhinologiques, observées lors des deux dernières décades, primitivement focalisées sur le méat moyen. [281]

De même, les polypes nasaux surviennent primitivement au niveau du méat moyen [75]. L'on sait que les corticoïdes en administration nasale locale sont efficaces tant de manière subjective que d'un point de vue clinique lors du traitement initial et celui postopératoire de la polypose nasale [55, 147]. Ceci suggère qu'une partie du médicament libéré va atteindre sa cible au niveau du méat moyen. Cependant, dans le but

d'améliorer cette libération, des progrès doivent être réalisés ; même en matière d'évaluation des effets thérapeutiques au niveau de la cavité nasale en général.

Cette étude générale sur l'administration topique des médicaments en rhinologie comporte trois phases : les méthodes d'administration intranasale des médicaments, la distribution du médicament au niveau de la cavité nasale ainsi que les moyens de l'investiguer et enfin les facteurs influençant cette distribution intranasale du médicament.

II- METHODES D'ADMINISTRATION NASALE LOCALE DES MEDICAMENTS

Il existe trois méthodes principales d'administration intranasale d'un médicament : les sprays nasaux en propulsion; les sprays nasaux en aérosol (pompes) et enfin les gouttes nasales. Les préparations en poudre incluent les turbo inhalers et les inhalers à dose par pression métrique. Les avantages et inconvénients de chacune des présentations seront présentés tout au long de ce chapitre

Les qualités idéales requises pour une libération par voie nasale sont les suivantes :

1) une grande proportion du médicament administré qui pénètre la valve nasale ;
2) une libération significative du médicament au niveau du méat moyen
3) une libération minimale au niveau du pharynx et des voies respiratoires inférieures ;

4) une bonne consistance de la quantité de médicament libérée ;
5) un usage facile afin d'augmenter la compliance du patient.

Les quatre premiers critères représentent les aspects du médicament topique qui peuvent être évalués de manière objective. Les méthodes quantitatives doivent être préférées à celles qualitatives à cet effet mais elles doivent néanmoins être topographiques (c'est-à-dire quantifier la libération du médicament comparativement à des zones spécifiques) [1].

III- METHODES D'EVALUATION DE LA LIBERATION DU MEDICAMENT

L'évaluation de la libération d'un médicament dans la cavité nasale peut être réalisée par le biais d'études quantitatives ou qualitatives.

A- ETUDES QUANTITATIVES

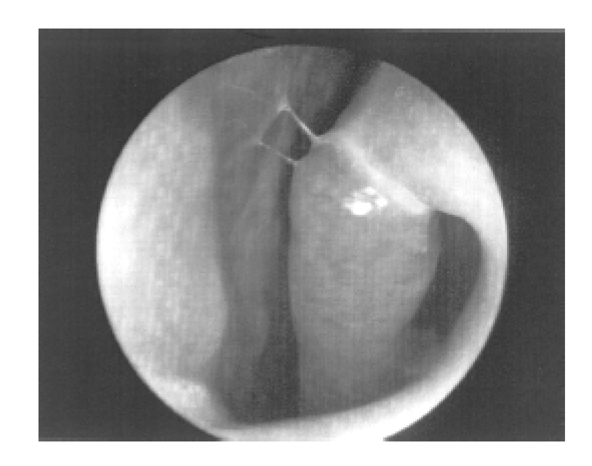
➷**L'imagerie par caméra gamma après radio – marquage** :

-Une solution de test est marquée avec un isotope radioactif puis est administrée dans la cavité nasale. Cette dernière est ensuite imagée dans le plan sagittal en ayant recours à une caméra gamma. La première image est prise immédiatement lorsque la solution test est administrée. Par la suite, ceci se fera à intervalles réguliers. Seule la quantité de solution pouvant atteindre la cavité nasale ciliée pourra évoluer avec le temps. La cavité nasale, à proximité et au niveau de la valve nasale, est non ciliée. Toute solution ne parvenant pas dans cette région n'évolue pas par la suite et demeure au niveau du vestibule où elle a été initialement administrée.

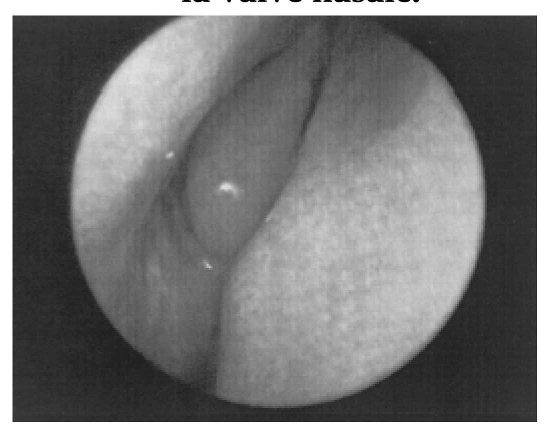
- Cette méthode peut rapidement évaluer la proportion du médicament libéré qui pénètre dans la valve nasale. La quantité du médicament qui atteint le nasopharynx, l'oesophage, l'estomac et la partie inférieure de l'appareil respiratoire, que ce soit directement ou via une action muco-ciliaire ultérieure peut également être évaluée.
- Les limites de cette méthode sont représentées par le fait que les images soient visualisées au moyen d'une scansion scintigraphique qui fournit seulement une image bidimensionnelle de l'activité de l'isotope au sein de la cavité nasale. Les informations relatives à la quantité de médicament pénétrant la cavité nasale ne sont pas rapidement disponibles, à savoir au niveau du méat moyen et des autres zones spécifiques de la cavité nasale [1].

➷**La photographie endoscopique de l'extrémité antérieure des méats moyens** :

-HOMER ET RAINE [122] ont décrit une technique par laquelle la distribution du médicament pouvait être estimée grâce à des photographies endoscopiques de surface de l'extrémité antérieure des turbines moyennes qui étaient coloriées par une teinture bleue aqueuse au bleu de méthylène (confère figure). La logique derrière cette procédure repose sur le fait que l'extrémité antérieure est adjacente à l'entrée du méat moyen et la libération du médicament à ce niveau est représentative de celle du méat moyen. Cette méthode a aussi été adoptée en ayant recours à de la fluorescéine à la place du bleu de méthylène.



Vue endoscopique antérieure : quantité de médicament atteignant la valve nasale.



Vue endoscopique postérieure : quantité de médicament atteignant le méat moyen.

Figure 11 : image endoscopiques antérieure et postérieure lors de l'estimation de la quantité de médicament parvenant respectivement à la valve nasale et au méat moyen [1].

-Limites de la procédure : la couverture de surface de l'extrémité antérieure de la turbine moyenne est une mesure indirecte de la libération du médicament au niveau d'un espace tridimensionnel. En outre, cette méthode est seulement applicable aux sprays nasaux comparativement aux gouttes. Lorsque le spray est appliqué, la solution se distribue éventuellement sur une grande surface, rendant l'affirmation selon laquelle la quantité de produit qui parvient au cornet moyen reflète la distribution prévalant au niveau du méat moyen raisonnable.



Figure 12 : photographie endoscopique montrant l'extrémité antérieure de la turbine médiane arrosée par un spray nasal topique teinté par du bleu de méthylène [1, 122].

Les caractéristiques des méthodes d'administration des médicaments par voie locale nasale en termes d'avantages et d'inconvénients et telles qu'elles sont analysées par les moyens d'investigation décrits plus haut peuvent être illustrées comme énoncé ci-dessous.

➯ **Sprays sous forme de pompe en phase aqueuse** :

- facilité d'utilisation (+)
- zone de distribution dans la cavité nasale très grande (+)
- nécessité d'un dispositif d'amorce (-);
- variabilité des doses délivrées (-)

➯ **Sprays à propulsion** :

- rapport volume - dose consistant (+)
- facilité d'utilisation (+)
- zone de distribution du médicament dans la cavité nasale limitée (-) ;
- faible pénétration dans la valve nasale (-)
- altération par le surfactant de la solubilité du médicament dans un milieu liquide (-)
- recours à des produits chlorofluorocarbonés (-)

➯ **Gouttes intranasales** :

- La pénétration accrue au niveau de la valve nasale (+);
- L'augmentation accrue de la distribution du médicament au niveau du méat dans des positions tête basse ou similaires à celles recommandées (+).
- La position de la tête affecte la distribution du médicament (±)
- Une quantité mesurable du médicament est ravalée (-)
- La variabilité du volume de la dose administrée (-) ;
- Les difficultés de compliance avec les méthodes d'instillation requérant un système de connexion (-).

Dans le cas de gouttes nasales, il y a un petit nombre de gouttelettes qui ne vont pas nécessairement s'agripper à l'extrémité antérieure du cornet moyen, de la même manière que si le produit avait été directement libéré au niveau du méat moyen. Ainsi, toute étude ayant recours à cette méthode pour investiguer sur la distribution du médicament est théoriquement limitée. En outre, la quantification précise du médicament atteignant le méat moyen est impossible de cette manière (par exemple pourcentage du volume de médicament administré) ; de même, la méthode ne peut illustrer la distribution du médicament dans le reste de la cavité nasale [1].

↳**Absorption d'un médicament marqué sur une membrane placée au niveau du méat moyen** :

-Une technique plus récente de quantification de la distribution intranasale du médicament implique l'insertion chirurgicale d'une petite membrane en forme de croûte au niveau du méat moyen et l'administration d'une solution qui peut être fluorescente [296] ou marquée par un isotope [123] (confère figure 9). Dans ce dernier cas de figure, la membrane est enlevée et son activité mesurée à l'aide d'un compteur gamma. Ceci procure alors une mesure directe qui va être corrélée avec le volume absorbé par la membrane. Le pourcentage de médicament administré qui est absorbé par la membrane peut alors être calculé. Les valeurs mesurées sont de coutume de l'ordre de 9 à 10 %. Lorsque l'on procède par une méthode de fluorescence, l'absorption est mesurée selon une méthode semi quantitative.

-Limites : la procédure est invasive, requiert le recours à un anesthésique local pour insérer la membrane et peut causer un certain inconfort. Un décongestionnant nasal doit être utilisé, altérant les caractéristiques de la distribution intranasale.



Figure 13 : photographie endoscopique montrant la membrane poreuse placée chirurgicalement entre le cornet moyen et le processus unciforme [123].

➷**La tomographie par émission de positrons (PET des anglo-saxons)**: La PET a aussi été utilisée dans une tentative de mesurer la distribution intranasale d'un médicament dans un espace tridimensionnel de la cavité nasale et des sinus [22, 23]. Dans ces cas, le médicament est marqué par un radio-isotope et les cavités nasales imagées par PET, avec un enregistrement IRM simultané. Cette méthode permet une imagerie dynamique qui, en théorie, se rapproche de l'idéal de quantification du

médicament dans des régions spécifiques de la cavité nasale, y compris le méat moyen.

- Les avantages théoriques de cette méthode sont limités par la mauvaise résolution au niveau des structures méatales. Le repositionnement du sujet en vue d'obtenir des images de bonne qualité est de règle. En outre, la procédure est onéreuse, non disponible immédiatement. Il est intéressant de noter que cette technique a été analysée lors de deux études écrites publiées en 1998 et 1999 [22, 23].

B- ETUDES QUALITATIVES

Plusieurs travaux ayant recours à des modèles différents de cavités nasales ont été menés [111]. Leur principale limite est relative au fait qu'ils ne peuvent aucunement respecter la complexité de la cavité nasale. En outre, ces modèles ne sont pas délimités par de la muqueuse nasale et ne peuvent de ce fait reproduire les différents états observés lors de la congestion nasale. De plus, il est difficile d'incorporer la nature du vestibule nasal et des valves dans le modèle, avec une zone clé qui altère la distribution nasale du médicament. D'autres études ont eu recours à des examens endoscopiques après administration de solutions fluorescentes [155, 314]. Ces dernières peuvent fournir des informations de base seulement ; par exemple, la présence ou l'absence de solution dans une zone spécifique, mais dans un cadre général, seules des descriptions lâches de la distribution intranasale existent et il est de ce fait difficile de les utiliser pour une analyse susceptible de générer des conclusions définitives.

IV- FACTEURS INFLUENCANT LA DISTRIBUTION INTRANASALE DU MEDICAMENT

Un certain nombre de facteurs influencent la distribution intranasale du médicament. Nous allons les passer en revue.

A- VALVE NASALE

La valve nasale constitue le point de résistance le plus important à l'écoulement de l'air dans les voies nasales et à la libération distale des médicaments. Ceci s'applique pour toutes les présentations de médicaments à administration intranasale. Les études scannographiques sagittales utilisant des caméras gamma ont estimé que la proportion du médicament n'atteignant pas la cavité nasale recouverte de cils était de 25 à 80 % [211-214]. La pénétration de la valve est meilleure en cas de gouttes comparativement aux sprays [7, 112], quoiqu'elle demeure dans un ordre de grandeur de 50 % [199]. L'augmentation de l'angle conique des sprays nasaux permet une plus grande pénétration de la valve et d'accroître la région intranasale de dépôt du médicament [213].

B- RHINITE / HYPERTROPHIE DES TURBINES INFERIEURES

Une étude a démontré que la libération nasale du médicament au niveau du méat moyen était significativement réduite lorsque les turbines inférieures étaient hypertrophiées de manière artificielle en induisant une congestion nasale comparativement à des états de décongestion chez

les mêmes volontaires. Ce modèle montre également que chez les patients présentant une rhinite, les turbines inférieures agissent en tant que point de résistance majeure à la distribution nasale d'aval du médicament [78]. Par contre, c'est la valve nasale qui joue ce rôle chez les sujets normaux. Cette étude a également démontré que les conclusions émanant d'études sur la distribution nasale du médicament chez les personnes normales pourraient ne pas être corrélées avec celles des patients présentant une rhinite chronique.

C- RHUME

Une augmentation de l'écoulement nasal lors de l'usage de sprays nasaux n'est pas associée à une amélioration de la libération du médicament à travers la valve nasale ou spécifiquement au niveau du méat moyen [122, 214].

D- DISPOSITIF D'ADMINISTRATION.

Les sprays nasaux sous forme de pompe sont supérieurs à ceux à propulsion en terme de pénétration du médicament dans la valve nasale [212]. Ceci est probablement le résultat d'un dépôt à très forte vélocité des particules médicamenteuses dans le vestibule. Cependant, les gouttes nasales pénètrent dans la valve plus efficacement que les sprays [112]. Il a aussi été affirmé que des gouttes administrées d'une manière correcte devraient parvenir au niveau du méat moyen dans des proportions plus grandes [323]. A un certain degré, le bénéfice clinique supérieur supposé de l'usage des gouttes nasales durant le traitement de la rhinosinusite

atrophique et de la polypose nasale provient probablement de l'absorption systémique et de l'activité du corticoïde par voie intranasale le plus utilisé, à savoir la bétaméthasone [99]. Les études ayant recours à une membrane positionnée au niveau du méat moyen n'ont montré aucune différence en terme de libération du produit, que ce soit pour les gouttes que pour les sprays [123, 296].

E- POSITION DE LA TETE

La distribution des gouttes nasales au niveau du méat moyen est plus efficiente sous des attitudes variées qui incitent une position verticale et inférieure par rapport au vestibule nasal, telles que la position de MYGIND (tête et cou étendus du côté du lit lorsque l'on est en supination [142, 144, 155]. Comme la vitesse des sprays nasaux est suffisante pour rendre tout effet gravitationnel négligeable, il n'est pas surprenant que certaines études n'aient pas trouvé de pertinence de la position de la tête dans ce contexte [16].

F- CONSISTANCE DU MEDICAMENT

La consistance en termes de variabilité au sein et entre les sujets, n'a pas été spécifiquement investiguée dans une étude, quoiqu'elle soit d'une importance majeure. La seule étude quantifiant la libération du médicament au niveau du méat moyen, que celui-ci soit sous forme de gouttes ou par contre en spray a révélé une très grande variabilité entre les sujets [123]. Une autre étude évaluant la distribution intranasale du médicament via la scintigraphie gamma a mis en évidence une grande

variation avec les gouttes, comparativement aux sprays en aérosols [50]. Une étude mesurant le degré de disponibilité du médicament au niveau du méat moyen en termes relatifs lorsque l'on avait recours à des sprays nasaux, a aussi révélé une très grande variabilité interindividuelle lors des photographies endoscopiques [122]. Si l'on considère que ces études ont été pratiquées d'une manière contrôlée avec élimination des facteurs de mauvaise compliance et réalisation d'une technique d'administration correcte, la variabilité interindividuelle s'avère alors être significativement élevée. Il n'y a aucune information relative à la variation intraindividuelle, mais dans le cas où elle est réellement élevée, elle rendra l'étude sur la distribution intranasale du médicament encore plus difficile.

En conclusion, de cette étude générale sur les caractéristiques du traitement local en rhinologie, l'on peut dire que la disponibilité nasale du médicament est sous optimale. Des progrès dans l'évaluation de cette libération du médicament à l'intérieur du nez sont essentiels dans un but d'amélioration des potentialités actuelles. De nos jours quelques méthodes seulement, combinant une phase quantitative à des informations topographiques ont été décrites.
L'on sait cependant qu'une quantité significative du médicament ne passe pas la valve nasale chez les sujets normaux. Chez les patients présentant par exemple une rhinosinusite chronique, avec hypertrophie des turbines inférieures, l'extrémité antérieure de ces dernières pourrait

représenter la zone de limitation majeure à la disponibilité distale du médicament administré. Tandis que l'on sait qu'une quantité significative du médicament parvient aux zones clés du méat moyen, l'on ne sait pas actuellement comment améliorer cet état des choses. Les questions relatives à la supériorité des gouttes vis-à-vis des sprays dans ce contexte précis n'ont quant à elles pas encore trouvé de réponses définitives. La plupart des études ont été réalisées chez des sujets normaux, chez lesquels les caractéristiques de la distribution intranasale du médicament sont très différentes comparativement aux patients présentant par exemple une rhinosinusite. Une très grande variabilité intra et interindividuelle est probable avec toute forme d'administration nasale quelle qu'elle soit, mais des études détaillées font cruellement défaut à cet égard. Des essais cliniques ultérieurs sont requis afin d'étudier la disponibilité et la distribution du médicament administré par voie nasale, particulièrement au niveau du méat moyen et chez les patients présentant des pathologies précises telle une rhinosinusite ou une polypose nasale [1].

V- MODE D'EMPLOI DES MEDICAMENTS A ADMINISTRATION NASALE

Le respect de la méthode d'utilisation des médicaments à administration nasale est très important quant au succès du traitement. Plusieurs étapes doivent être suivies à cet effet.

- S'assurer que les fosses nasales sont perméables.
- Assécher le nez par mouchage avant l'application
- Agiter le flacon, retirer le capuchon
- Après la première utilisation, amorcer la pompe par 6 ou 7 pressions jusqu'à obtention d'une pulvérisation fine (ne répétez cette opération avant usage que si vous n'utilisez pas le flacon pendant 2 semaines).
- Se boucher une narine avec l'index. Incliner la tête en avant de façon à regarder ses pieds. Insérer l'embout dans l'autre narine en tenant le flacon le plus vertical possible. Appuyer fermement une fois sur la collerette de l'embout nasal pour libérer une pulvérisation tout en inspirant par cette narine, la bouche fermée.
- Expirer ensuite par la bouche. Répéter la même manœuvre dans l'autre narine.

La mise en route et la durée du traitement sont fonction de l'exposition allergénique.

Le traitement sera poursuivi en s'efforçant de réduire progressivement les doses dès l'amélioration des symptômes.

Les schémas de la figure ci-dessous décrivent les deux positions habituellement recommandées par les compagnies pharmaceutiques [16].

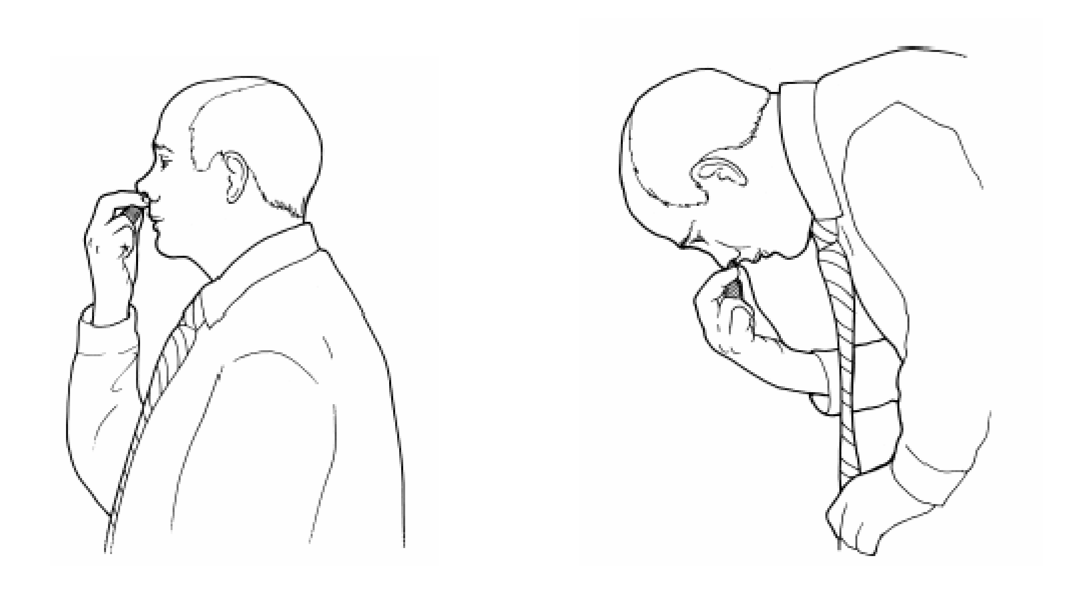


Figure 14 : mode d'administration des médicaments ; positions habituellement recommandées par les laboratoires pharmaceutiques.

VI- PRECAUTIONS D'EMPLOI AVANT ADMINISTRATION NASALE DU MEDICAMENT

Un certain nombre de précautions prévalent lors du démarrage d'un traitement par la voie nasale. Elles sont relatives aux conditions d'utilisation du produit.

- Tout d'abord, il convient de s'assurer de la perméabilité des fosses nasales, première garante d'une diffusion optimale du produit. En avertir toujours le patient en lui conseillant de les assécher par mouchage avant l'instillation.
- Informer toujours le patient sur le rythme et la régularité des prises, sans oublier les délais d'action en vue de l'obtention des effets thérapeutiques escomptés.
- En cas d'obstruction nasale majeure, un examen détaillé de la muqueuse nasale s'impose toujours ;
- En présence d'une maladie telle que la tuberculose, assez fréquente dans notre contexte, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose, surtout dans le contexte particulier d'un traitement par les corticoïdes.
- En cas de traitement prolongé, des examens détaillés de la muqueuse nasale sont requis du fait du risque de retentissement sur cette dernière. Cette attitude est particulièrement justifiée en cas de recours à des corticoïdes.
- L'administration à des individus appartenant à des sous groupes particuliers de la population générale (sportifs, femmes enceintes) doit se faire après une analyse minutieuse des risques potentiels encourus et des effets bénéfiques certains jugés indispensables.

PRINCIPALES CLASSES MEDICAMENTEUSES UTILISEES EN RHINOLOGIE

I- CORTICOIDES

Actuellement, les corticoïdes sont les médicaments les plus efficaces disponibles pour le traitement de la rhinite allergique. Ils améliorent la symptomatologie, à savoir les éternuements, les démangeaisons intranasales, la rhinorrhée et la congestion.

Les corticoïdes par voie nasale réduisent l'œdème et les sécrétions en abaissant le nombre de médiateurs (histamine et prostaglandines) au niveau du nez au cours de la rhinite. Ils ont également une activité symptomatique sur la polypose nasale et réduisent l'intensité de la sinusite quand ils sont combinés aux autres moyens de la prise en charge (éviction des facteurs environnementaux, antibiothérapie et/ou traitement chirurgical).

A- PRESENTATION DE LA CLASSE

Les corticoïdes par voie nasale(**CPVN**) sont des agents ayant une activité cortisone–like et appartiennent à la famille des stéroïdes. Ces médicaments sont administrés par voie locale (spray, inhalation) au niveau du nez afin de soulager de symptômes d'obstruction nasale, d'irritation, d'inconfort relatif au rhume des foins, à d'autres allergies ou à d'autres problèmes nasaux. Les corticoïdes par voie nasale sont aussi utilisés dans un cadre de prévention des récidives après exérèse chirurgicale.

Les corticoïdes par administration nasale sont disponibles sur ordonnance médicale seulement et sous les formes suivantes :

- gouttes
- sprays en aérosol
- sprays en propulsion (pulvérisation).

• ***MEDICAMENTS DE CETTE CLASSE***

Molécules	**Nom commercial**
Beclomethasone	Beconase®, BeconaseAQ®, VancenaseAQ®, Pockethale®, Beclo-rhino®
Budesonide	Rhinocort®
Flunisolide	Nasarel, Nasalide (Retiré du marché aux USA
Fluticasone	Flonase® , Flixonase®
Mometasone	Nasonex®
Triamcinolone	Nasacort®, Nasacort AQ®, Tri Nasal®

A cette liste des corticoïdes par voie nasale les plus récents, l'on devrait ajouter d'autres médications plus anciennes :

- Dexaméthasone en spray nasal ;
- Bétaméthasone également en spray nasal.

B- MODE D'ACTION

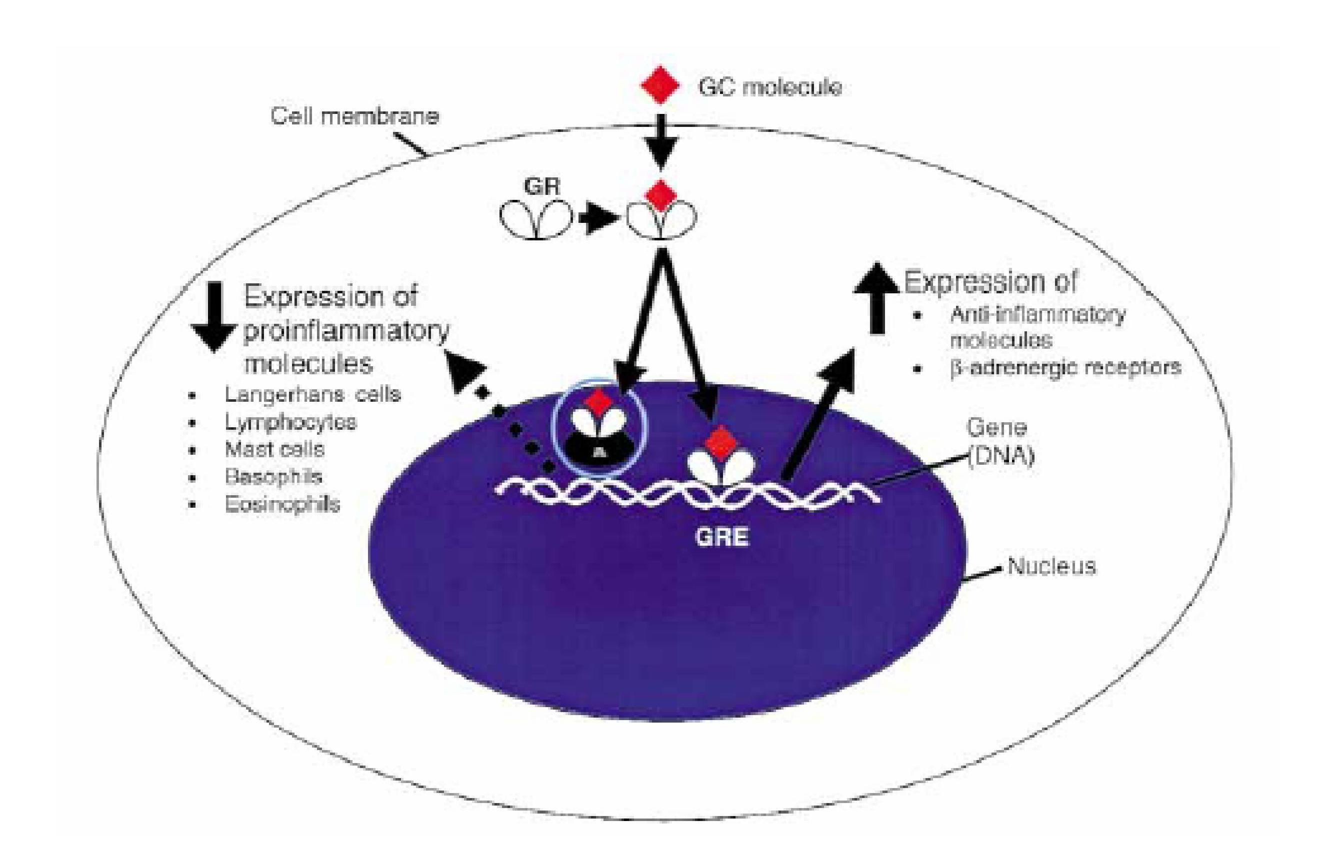


Figure 15: action de la molécule des glucocorticoïdes (GC) lors de processus inflammatoires. La GC se lie à son récepteur (GR). Ce complexe travaille en vue de modifier l'activité transcriptionnelle, qui résulte à une réduction de l'expression des cellules et molécules pro-inflammatoires, à savoir les cellules de Langerhans, les lymphocytes, les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles ; tandis qu'il augmente l'activité des molécules anti-inflammatoires et des récepteurs bêta adrénergiques [203].

Le mode d'action des corticoïdes par voie locale intranasale est complexe. On ne sait pas encore s'ils pénètrent la muqueuse nasale ou agissent sur les cellules cibles. Cependant, leur activité systémique réduite est en faveur du concept d'action locale sur la muqueuse nasale. Cet action locale peut néanmoins influencer une variété de cellules inflammatoires et leurs médiateurs tels que les cellules épithéliales, les lymphocytes, les basophiles, les mastocytes et les cellules de Langerhans. La libération d'histamine dépendante de l'inhibition des immunoglobulines E induite par les corticostéroïdes est possible quoique son mode d'action demeure non mis en évidence. Les cellules épithéliales sont des cibles importantes des corticoïdes et la concentration des corticoïdes administrés par voie intranasale est élevée au niveau de la surface épithéliale. Les CPVN (corticoïdes par voie nasale) peuvent se lier aux récepteurs des corticoïdes situés au niveau des cellules épithéliales, qui sont alors expulsés dans la lumière des voies aériennes ensemble avec les cellules épithéliales mortes ou les cellules migratoires inflammatoires. Un influx réduit des cellules médiatrices peut expliquer certains des effets des CPVN sur les symptômes de la rhinite, mais il ne peut toutefois pas les expliquer tous. Les CPVN réduisent également la phase précoce d'éternuement et des rhinorrhées après une exposition à des allergènes en dehors de la saison de pollen. Dans cette situation, le nombre de mastocytes de surface et de basophiles est bas, comme cela est le cas en absence de rhinite allergique. Le mécanisme par lequel les CPVN réduisent les démangeaisons, les éternuements et la rhinorrhée lors des rhinites

allergiques, qui sont les symptômes caractéristiques de la phase précoce mettant en jeu la libération d'histamine par les mastocytes, reste à être déterminé. Des études doivent être menées afin de caractériser la large gamme des mécanismes par lesquels les CPVN produisent leurs effets thérapeutiques lors de la rhinite allergique par exemple [203].

C- ACTIVITE

Les corticoïdes sont les médicaments actuellement disponibles les plus puissants en matière de traitement des rhinites allergiques [125, 202]. Ils sont bien tolérés par la plupart des patients, y compris les enfants ; cependant, les effets anti-inflammatoires puissants de ces médicaments peuvent devenir problématiques en présence de concentrations plasmatiques élevées. Chez les patients atteints de rhinite allergique, l'administration intranasale offre une efficacité équivalente à la médication systémique tout en minimisant les effets secondaires liés à l'administration orale des corticoïdes [236]. Bien que les corticoïdes par voie intranasale aient été primitivement réservés comme médicaments de seconde intention, leur rôle a maintenant changé en tant que médication de première intention chez les patients présentant des symptômes journaliers de rhinite [172].

Avec l'introduction des nouveaux CPVN, plusieurs études sur la physiopathologie de la rhinite et de la polypose nasale ont été menées, tout comme sur l'inflammation d'origine allergique, ainsi que l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes. Les CPVN se sont avérés affecter significativement la production et/ou l'activité d'une variété de

médiateurs pro-inflammatoires, y compris les cytokines, les molécules d'adhésion, les mastocytes et les éosinophiles. En outre, l'expérience clinique a démontré que ces agents soulageaient des éternuements, de la rhinorrhée et du blocage nasal associés à la rhinite allergique saisonnière et de la rhinite allergique perpétuelle.

D- MOLECULES CORTICOIDES ADMINISTREES PAR VOIE NASALE : HISTORIQUE

Les tentatives de développer des corticoïdes pouvant être administrés localement afin d'éviter les effets secondaires systémiques ont été initiées dans les années 1960 avec des corticoïdes peu puissants, à savoir l'hydrocortisone et la prednisolone. Ces tentatives ont été sanctionnées par un échec, mais il s'est avéré par la suite que le phosphate de dexaméthasone et le phosphate de bétaméthasone étaient efficaces sous administration topique [103]. Comme ces molécules ne subissent pas un premier passage hépatique, elles étaient encore une fois associées à des risques systémiques d'effets secondaires [217].

L'introduction du dipropionate de béclométhasone (DPB) a représenté une avancée dans le traitement par les CPVN. En effet, le DPB a un effet prononcé sur les symptômes nasaux à des doses non associées à une activité systémique significative ou de risque d'effets secondaires [125, 202]. Le bénéfice clinique résulte d'un effet corticoïde puissant (affinité élevée aux récepteurs) et d'un métabolisme accru de premier passage hépatique, ce qui abaisse rapidement par exemple les taux systémiques du DPB (dipropionate de béclométhasone) actif mais pas

ceux de son métabolite actif, le monophosphate de bécléméthasone (MPB) [125, 202]. Le DPB exerce son effet anti-inflammatoire local (intranasal), mais une partie de la dose est absorbée depuis la muqueuse des voies aériennes dans la circulation [322]. Ainsi, bien que l'administration topique réduise le taux du médicament disponible au niveau systémique, elle n'élimine pas complètement l'absorption systémique ou encore le risque d'effets secondaires systémiques.

L'on sait cependant que les corticoïdes dont l'introduction est récente, le propionate de fluticasone et le furoate de mométasone ne sont pas absorbés à un degré significatif à partir de la muqueuse nasale [185, 273]. A notre connaissance, il n'existe aucun rapport relatif à une activité systémique après application intranasale de PF (propionate de fluticasone) [152, 324].

On ne sait pas encore actuellement comment une molécule corticoïde peut agir exclusivement sur les cellules épithéliales inflammatoires de la région nasale sans être absorbée au niveau de la circulation. Une possibilité est représentée par le métabolisme local de la forme active du médicament et l'autre stipule que l'effet du médicament est confiné à la surface de l'épithélium. Les mécanismes par lesquels certaines molécules de corticoïdes pénètrent dans la circulation systémique tandis que d'autres le font moins demeure non élucidé.

E- RECEPTEURS DES CORTICOIDES

Les corticoïdes libres sont de petites molécules lipophiles qui diffusent rapidement à travers la membrane cellulaire dans le cytoplasme, où ils vont se lier au récepteur des glucocorticoïdes. Ce dernier, sous forme inactivée, est associé à une protéine de choc thermique (hsp90). Après liaison du corticoïde, hsp90 se dissocie avec le complexe corticoïde – récepteur du glucocorticoïde [128], qui exerce son effet sur la transcription par le biais de l'une des trois voies possibles suivantes :

(1) Il subit une dimérisation et migre au sein du noyau, où il régule la transcription génique en se liant aux séquences ADN spécifiques, appelées éléments du récepteur des glucocorticoïdes au niveau des régions de promotion des différents gènes. Les transcriptions de l'inhibiteur kappa B (IkB) [l'inhibiteur du facteur nucléaire kappa B (NF – kB)] et de la métallothionéine IIa (une protéine de transport de métaux lourds inductibles) sont régulées par cette voie génique spécifique.

(2) Le complexe corticoïde – récepteur du glucocorticoïde peut interagir avec les protéines servant de facteurs de transcription (par exemple NF – kB mais aussi la protéine 1 d'activation). Cette interaction réduit l'activité transcriptionnelle de NF – kB [190]. Différents domaines ou parties du récepteur du glucocorticoïde interagissent avec divers facteurs de transcription [166].

(3) Les corticoïdes ont aussi un effet stabilisateur et agissent ainsi sur la transcription d'ARNm spécifiques contenant des séquences riches en adénosine / uracile au niveau de la région 3' non traduite [231].

Les corticoïdes agissent en modifiant l'activité transcriptionnelle, qui, en général, résulte à une réduction du spectre de cytokines pro-inflammatoires produites. Les cytokines inhibent la synthèse de ICAM-1, de cyclo-oxygénase 1 [326], de récepteur activateur de plasminogène type urokinase [115] et de l'iNOSII (synthétase II d'oxyde nitrique induite) [149] au niveau des cellules épithéliales humaines des voies aériennes, la plupart d'entre elles étant transactivées par le NF- kB et/ou la protéine d'activation I. Au niveau des cellules endothéliales, les interactions des facteurs de transcription du complexe corticoïde – récepteur du glucocorticoïde s'avérant être d'une certaine importance. Au niveau des leucocytes, le complexe induit la synthèse de I – kB [47] en plus de l'inhibition de la transcription par séquestration des facteurs de transcription [325].

Au niveau des cellules endothéliales et épithéliales, le corticoïde inhibe la synthèse de sélectine E en réponse au NF- kB. Cet effet du complexe corticoïde – récepteur du glucocorticoïde est neutralisé avec efficacité par l'antagoniste du réticulum granuleux, à savoir RU486 [163], qui se fixe à NF–kB. Similairement, l'effet inhibiteur du corticoïde est aussi neutralisé par l'antagoniste du GR, RU486 [252]. En outre, le réticulum granuleux est sous régulation autocrine : l'administration intranasale de corticoïde réduit le taux d'ARNm du réticulum granuleux au niveau des lymphocytes périphériques et augmente concomitamment le taux de ARNm de la métallothéionine IIa [152].

Comme le corticoïde agit par le biais du récepteur intracellulaire en modifiant le gène de la transcription génique et en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires, il existe un délai entre le moment de l'administration et l'activité clinique. Des expériences récentes après exposition contrôlée aux antigènes ont montré que l'effet clinique des corticoïdes par voie nasale peut débuter 3 heures après administration [71].

F- ACCES DES MEDICAMENTS AU NIVEAU DES CELLULES RESPONSABLES DE L'INFLAMMATION

La significativité clinique relative des différentes cellules cibles pour les CPVN n'a pas encore été précisément déterminée. Les cellules inflammatoires (les lymphocytes T en particulier) sont ciblées pour le traitement par CPVN. Cependant, on ne sait pas encore si la pénétration seule de la molécule de corticoïde dans la muqueuse nasale est suffisante ou si le corticoïde doit pénétrer près de la membrane muqueuse, peut-être pour pénétrer dans la circulation et, à partir de là, la moelle osseuse ; d'agir sur toutes les cellules cibles et avoir une efficacité optimale. L'efficacité clinique du corticoïde des CPVN, avec une activité systémique et une pénétration très lentes (par exemple FM, PF et budesonide [BUD] sont en faveur de l'argument selon lequel leurs effets thérapeutiques sont obtenus seulement à travers des actions locales au niveau de la muqueuse nasale). Ceci ne gêne en rien la possibilité que des actions locales sur certaines cellules inflammatoires situées au niveau ou immédiatement près de la muqueuse, telles que des cellules

épithéliales, des lymphocytes Th2 et les éosinophiles, modulent la production ou les actions des médiateurs inflammatoires, tels que les IgE et les cytokines, qui ont des accès libres au compartiment systémique [203].

La densité des molécules de corticoïdes au niveau des sites récepteurs de la surface épithéliale, de la lamina propria, des vaisseaux sanguins, les cellules circulantes, ainsi que de celles de la moelle osseuse, varie énormément entre les administrations systémique et topique du corticoïde. On ne sait pas encore pour quel degré cette différence d'accessibilité des cellules cibles par le corticoïde a une influence sur l'efficacité de la forme topique comparativement à celle systémique. Quelques études cliniques ont indiqué une meilleure action des formes topiques par rapport à celles systémiques, à une dose relativement faible, ceci sur les éternuements et la rhinorrhée [34, 236], tandis que les deux voies d'administration ont un effet sur le blocage nasal [34]. Une question reste cependant ouverte : l'effet optimal anti-rhinitique peut-il être obtenu dans tous les cas d'application topique seule ou bien l'administration par voie systémique, qui permet un accès de la molécule de corticoïde à toutes les cellules cibles, est-elle nécessaire pour les cas sévères ?

1. Cellules épithéliales

Les cellules épithéliales produisent une variété de cytokines, et les données accumulées sur la production de cytokines et de médiateurs des cellules épithéliales indiquent leur importance en tant que cellules cibles

des corticoïdes. La concentration des CPVN est très élevée au niveau de la surface épithéliale, et la régulation de la production de cytokines au niveau des cellules épithéliales ainsi que des cellules inflammatoires dans la région de l'épithélium peut être d'une importance particulière en vue d'une efficacité élevée et d'un bon profil de sécurité d'emploi des CPVN.

Il est possible que les CPVN aient un effet bénéfique d'un point de vue clinique en se combinant avec les récepteurs des corticoïdes au niveau des cellules épithéliales. Des études in vitro et in vivo ont indiqué que les corticoïdes réduisaient l'expression du facteur de stimulation des colonies de la lignée granulocytaire et macrophagique (GM-CSF), des interleukines 6 et 8 et de la RANTES (cellules T exprimées et sécrétées, régulation par l'activation), ceci au niveau des cellules épithéliales des voies aériennes supérieures [65, 184, 271, 317]. Le traitement corticoïde sous forme topique inhibe probablement la production de cytokines par les cellules épithéliales de manière très efficace, ce phénomène étant la conséquence de concentrations très élevées du médicament au niveau des sites des récepteurs.

Si le complexe corticoïde – récepteur des glucocorticoïdes est expulsé par la suite au niveau de la lumière des voies aériennes, ensemble avec les cellules épithéliales mortes ou bien les cellules inflammatoires migratoires, alors le CPVN représente un traitement effectivement topique qui peut être efficace sans absorption au niveau de la sous muqueuse et de la circulation. A présent, il n'y a pas de preuve substantielle qu'une telle situation idéale existe au niveau des voies

aériennes, mais la faible biodisponibilité qui est rapportée pour les doses de CPVN qui soient efficaces, comme dans le cas de FM [273] et de FP [185] peut, en théorie, être expliquée par ce mécanisme.

2. Lymphocytes

Les cellules T ainsi que les cytokines qu'ils secrètent jouent des rôles importants lors de la réaction inflammatoire de la rhinite allergique, et l'activation des cellules T avec production des cytokines est hautement sensible aux corticoïdes. Par exemple, une étude in vitro a montré que le FM (furoate de mométasone) inhibait la production par les lymphocytes des interleukines IL-4 et IL-5 à des concentrations basses, à hauteur de 0,19 à 0,27 nmol/l [297].

Lors d'une étude in vitro relative au problème d'allergie nasale, le prétraitement par le PF (propionate de fluticasone) a significativement réduit le nombre de CD3, CD4+, CD8+, CD25+ (cellules T activées) ainsi que de cellules productrices d'interleukines IL-4 [180]. Lors d'une autre étude [43], le traitement corticoïde a réduit le nombre cellules contenant des interleukines IL-4, dont l'augmentation avait été induite par l'allergène.

Chez les patients ayant une rhinite allergique perannuelle (RAP), PERONI et coll. [32] n'ont trouvé aucun effet du PF sur le nombre de cellules CD3+, CD4+, CD8+et CD25+ au niveau de la lamina propria, un résultat qui a été confirmé par GODTHELP et coll. [104]. Ainsi, l'action des corticoïdes sur le nombre total de cellules T apparaît être faible et limitée aux cellules de l'épithélium de surface.

3. Eosinophiles

Le éosinophiles constituent un marqueur important de l'inflammation associée à la rhinite allergique. Les corticoïdes représentent un inhibiteur puissant des éosinophiles, et une série de données suggère qu'ils modulent leur durée de vie et leur fonction à plusieurs niveaux.

Les corticoïdes réduisent la formation d'éosinophiles au niveau de la moelle osseuse en abaissant la formation des facteurs éosinopoïétiques [49]. Le principal impact apparaît être exercé sur les interleukines IL-5, un déterminant majeur de la différenciation des éosinophiles [275]. Ceci inclut les aspects tant de la sécrétion que de l'expression muqueuse de la cytokine lors de la rhinite consécutive à une exposition à un allergène [182].

Les éosinophiles exercent leur activité sur les tissus par un processus d'adhésion locale et de pénétration de l'endothélium. L'adhésion des molécules telles que ICAM-1 et la molécule 1 d'adhésion vasculaire d'origine cellulaire (V-ICAM 1) a montré une certaine influence d'activation sur les éosinophiles [209]. Un certain nombre de cytokines, telles que les interleukines IL-1, IL-4, IL-13 et le facteur alpha de nécrose tumorale (TNFα) [101, 102] sont importantes pour la production des molécules d'adhésion ainsi que de leurs ligands. Les corticoïdes réduisent l'expression des molécules d'adhésion, primitivement par inhibition de la synthèse de ces cytokines [254]. La régulation des V-CAM-1 endothéliales, hautement sélective pour les éosinophiles, a été mise en évidence pour des corticoïdes différents [8]. Cependant, des preuves récentes ont apporté une certaine contradiction, révélant une

action des CPVN sur la muqueuse superficielle mais aucune influence sur les VCAM-1 et les autres molécules d'adhésion au niveau de couches plus profondes [14].

Le chimiotactisme des éosinophiles au niveau des sites d'inflammation est médié par de nombreuses chimiokines différentes, y compris la RANTES, la protéine chimiotactique macrophagique MPC-1, MPC-4 et l'éotaxine [156, 243, 284]. Les cellules épithéliales sont la principale source de RANTES. Cette chimiokine attire plusieurs types cellulaires différents, tandis que l'éotaxine s'avère être spécifique aux éosinophiles [243]. La production des deux chimiokines est inhibée par les corticoïdes [167, 283]. Il est également intéressant de noter que l'augmentation de RANTES au niveau des sécrétions nasales après exposition aux allergènes chez les patients ayant une rhinite allergique pouvait être presque complètement bloquée par un prétraitement par des CPVN [126].

Le processus d'apoptose est un moyen important de régulation du nombre de cellules et de l'activité au niveau des tissus. Un mécanisme similaire des corticoïdes au niveau des tissus est la promotion de l'apoptose des éosinophiles [268]. Le mode d'action apparaît être la combinaison d'une production inhibée des facteurs de promotion de la survie des éosinophiles (IL-3, IL-5, GM-CSF) [268] et d'un effet direct sur les éosinophiles [192, 306]. L'action directe est probablement médiée au niveau transcriptionnel. Ceci n'est pas observé au niveau des neutrophiles, chez lesquels une baisse du taux d'apoptose survient au cours du traitement par les corticoïdes [306].

Le traitement corticoïde par voie topique lors de la rhinite réduit le nombre des éosinophiles au niveau de la surface de la muqueuse, au sein de l'épithélium, au niveau de la lamina propria, au niveau sanguin après exposition à un allergène [194, 250]. Il est important de remarquer que les CPVN réduisent la propension à la dégranulation des éosinophiles au niveau du nez, tout autant que leur circulation [216]. Des auteurs ont récemment trouvé que le traitement intranasal par du PF n'abolissait pas seulement l'augmentation de l'élimination nasale de la protéine cationique éosinophile (ECP) ainsi que de la peroxydase éosinophile (EPO) durant la saison de pollen mais inhibait aussi l'augmentation du taux sanguin des éosinophiles tout autant que les taux sériques d'ECP et d'EPO [216]. On ne sait pas encore comment l'action des CPVN est associée à une baisse des symptômes. Il y a des preuves de la contribution des protéines éosinophiles aux lésions épithéliales et à la réponse exagérée (hyperréactivité) lors de l'asthme ; cependant, on n'observe aucune lésion épithéliale en cas de rhinite.

4. Basophiles

Les basophiles sont présents au niveau des sécrétions nasales qui sont collectées chez des patients allergiques durant une exposition naturelle à des allergènes. Cependant, le rôle exact des basophiles au cours de la rhinite allergique n'est pas clair [219, 222, 224, 269]. Il existe une phase tardive d'influx de basophiles dans les sécrétions nasales après problèmes liés à l'exposition à un allergène nasal [15, 131]. Cet influx coïncide avec une augmentation tardive du taux des histamines au

niveau des sécrétions nasales après lavage [15, 206, 240]. Il est intéressant de remarquer que le traitement par les CPVN réduit tant le nombre de basophiles au niveau des sécrétions nasales [15] que l'augmentation tardive des taux d'histamine [240].

La migration des basophiles au niveau des foyers inflammatoires d'origine allergique est régulée par des mécanismes similaires à ceux régulant la migration des éosinophiles [30, 311]. Les basophiles expriment les intégrines β1, β2 et β7 tout autant que les ligands de surface sialylisés qui pourraient interagir avec VCAM-1, ICAM-1, MadCAM-1 et la sélectine-E au niveau des cellules endothéliales [31, 32]. L'expression des molécules d'adhésion endothéliale est régulée au niveau supérieur par des cytokines pro-inflammatoires et les cytokines IL-4 et IL-13 de type Th2 [30, 311]. Les CPVN inhibent la production de IL-4 [52, 101, 181, 193] et de IL-13 [101]. Au niveau de la muqueuse nasale, ceci peut en partie expliquer pourquoi les CPVN réduisent l'influx de basophiles au cours de la rhinite allergique. Toujours au niveau de la muqueuse nasale, la migration des basophiles est dirigée par des facteurs chimiotactiques libérés par les cellules environnantes. Plusieurs chimiokines de type cytosine-cytosine (c-c), y compris RANTES et la protéine inflammatoire macrophagique alpha 1 (MIP-1α), possèdent des caractères chimioattractifs de basophiles importants [26], et la production de ces cytokines est aussi inhibée par les CPVN [126, 277].

Lors de phénomènes inflammatoires d'origine allergique, les basophiles peuvent libérer de l'histamine en réponse à un allergène, induisant une réaction croisée liée à la forte affinité des récepteurs IgE. In vitro, les corticoïdes peuvent inhiber la libération d'histamine qui est sous la dépendance des IgE au niveau des basophiles [264, 265, 266].

Cependant, il reste à démontrer que les CPVN inhibent éventuellement également la libération d'histamine dépendante des IgE au niveau de basophiles des sécrétions nasales in vivo. En plus de la libération d'histamine IgE dépendante, un certain nombre de cytokines pourrait stimuler directement la libération d'histamine à partir des basophiles. Ces cytokines ont été décrites en tant que facteurs de libération de l'histamine. Ainsi plusieurs chimiokines C-C, à savoir MCP-1, MCP-3, RANTES et MIP-1α, agissent en tant que facteurs très puissants de libération d'histamine [2, 26, 156]. D'autres cytokines, en particulier IL-3 [126, 177, 276, 277] n'induisent pas une libération significative d'histamine mais génèrent une amorce à une augmentation de libération d'histamine IgE dépendante au niveau de ces basophiles. Les facteurs de libération d'histamine peuvent être très importants lors de la rhinite allergique, comme ils sont présents au niveau des produits de lavage des voies nasales [177]. En outre, le traitement par les CPVN réduit le niveau des facteurs de libération d'histamine au niveau des échantillons de produits de lavage des voies nasales [126, 276, 277].

Récemment, il a été démontré que le basophile humain était capable de produire des IL-4 [48], des IL-13 [164] et des MIP-1α en réponse à l'affinité croisée très élevée des récepteurs aux IgE. Il a aussi été

démontré in vitro que les corticoïdes pourraient inhiber la production de IL-4 sous la dépendance des IgE des basophiles [270]. Cependant, la pertinence de ces résultats, relativement au mode d'action des CPVN lors de la rhinite allergique reste à être établie.

5. Mastocytes

Les mastocytes sont des cellules effectrices très importantes au cours des phénomènes allergiques [10]. Les deux variétés mastocytaires MC_T et MC_{TC} peuvent être identifiées au niveau de la muqueuse nasale humaine, mais l'abondance relative de ces sous types dépend de la localisation anatomique : les MC_{TC} prédominent au niveau de la lamina propria, tandis que les MC_T sont prééminents au niveau de l'épithélium nasal [20, 129, 130, 140, 226].

Au cours de l'exposition à l'allergène des patients atopiques, les mastocytes nasaux sont redistribués à travers la surface de la muqueuse [86, 87, 92, 153, 241, 303], avec une augmentation du nombre de MC_T au niveau intra-épithélial [20]. Cette redistribution peut être inhibée par les CPVN [105, 193, 221, 225], qui réduisent le nombre de MC_T intra-épithéliaux [140]. Les mécanismes moléculaires sous-jacents ne sont pas connus mais pourraient impliquer une baisse de sécrétion de facteurs de croissance ou de chimiokines à partir des lymphocytes, des cellules épithéliales ou des fibroblastes de la muqueuse nasale. Il est intéressant de noter que les CPVN ont très peu d'effets voire pas d'effet du tout sur le nombre de mastocytes présents au niveau de la lamina propria [43, 140, 141, 239, 250].

On ne sait pas encore si les CPVN peuvent inhiber la libération de médiateurs dépendants des IgE au niveau des mastocytes des voies nasales. Plusieurs études ont démontré que le prétraitement par un CPVN réduisait les taux d'histamine et de tryptase au niveau du produit de lavage nasal durant la phase précoce après exposition à un allergène [95, 172, 240, 261] . Les taux réduits d'histamine et de tryptase après exposition, pourraient refléter l'action du traitement par les CPVN, ceci par plusieurs mécanismes différents :

❶par une réduction du nombre de cellules mastocytaires intra-épithéliales ;

❷par une baisse de la libération des médiateurs à partir de ces cellules ;

❸par une réduction du transfert des médiateurs libérés à partir de la muqueuse nasale vers le produit de lavage des voies nasales.

Ainsi, il est difficile de discerner l'action précise des CPVN sur la libération de médiateurs par les mastocytes.

Les corticoïdes n'inhibent pas la libération d'histamine IgE dépendante au niveau de mastocytes humains isolés et in vitro. [62]. Au cours de deux études menées à cet effet, des biopsies nasales [237] et des produits de grattage nasal [221] ont été soumis à des expériences de libération d'histamine in vitro afin de tester si le traitement topique par les corticoïdes in vivo modifiait la capacité de libération de l'histamine par les mastocytes nasaux. Au niveau des biopsies, il a été suggéré que le prétraitement par les CPVN durant une semaine, réduisait le pourcentage d'histamine libérée à partir des mastocytes de la région nasale [105]. Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé au niveau des mastocytes

issus des produits de grattage nasaux [221] ; ainsi des études ultérieures sont nécessaires dans ce domaine.

Des études antérieures ont démontré que les mastocytes de la région nasale contenaient des cytokines préformées, en particulier IL-4, IL-5, IL-6 et TNF alpha [42, 44, 45]. Le traitement par les CPVN a supprimé de manière significative l'expression des mastocytes associés à l'immunoréactivité IL-4 (mais n'avait aucun effet sur celle IL-5) [193]. Ainsi, les CPVN pourraient également inhiber la production de cytokines au niveau des mastocytes de la région nasale.

6. Cellules de Langerhans

GODTHELP et coll. [104], HOLM et coll. [127] ont identifié des antigènes comportant des cellules dendritiques, avec des caractéristiques de cellules de Langerhans au niveau de l'épithélium et de la lamina propria nasaux humains ; ils ont montré que le nombre de ces cellules augmentait après problème et exposition à un allergène [104] et les auteurs ont alors avancé l'hypothèse selon laquelle les cellules de Langerhans, qui possèdent des récepteurs ayant une affinité élevée pour les IgE, sont responsables non seulement de la sensibilisation initiale et de la synthèse des IgE, mais aussi de la stimulation des cellules T et de l'inflammation ultérieure ;

Le traitement par les CPVN inhibe presque totalement l'augmentation induite par l'allergène du nombre de cellules de Langerhans et réduit également leur nombre lors de la rhinite allergique perannuelle [120]. Ce résultat corrobore les expériences sur les traitements dermatologiques

avec les corticoïdes, mais l'influence exacte sur la symptomatologie de la rhinite reste à être établie.
Au cours d'une étude de rhinite non allergique perpétuelle, BLOM et coll. [28] ont trouvé une réduction induite par les corticoïdes du nombre de cellules de Langerhans, mais le traitement n'avait aucun effet sur la symptomatologie nasale.

7. Cytokines de type TH2 et orientation vers l'isotype IGE

Il existe des preuves solides sur le fait que le profil des cytokines dans le microenvironnement de cellules T helpers natives (cellules T_H0) soit important pour la détermination de leur transformation en cellules TH1 ou TH2 [121, 272]. La transformation de TH0 en TH2 est facilitée par les cytokines IL-4, et c'est avec un grand intérêt que KARLSSON et coll. [143], utilisant une réaction PCR transcriptase reverse pour la mise en évidence de cytokines IL-4 au niveau du tissu nasal, ont montré une régulation à un niveau supérieur de cette cytokine durant les problèmes liés à l'allergène et à son exposition tout comme l'action inhibitrice des CPVN.
PAWANKAR et coll. [229] ont prouvé l'existence d'une régulation prononcée à un niveau supérieur d'un autre type de cytokine Th2, IL-13, au niveau des cellules épithéliales nasales et après problème consécutif au contact avec un allergène. Comme les corticoïdes inhibent l'expression génique des cytokines et leur libération au niveau des cellules épithéliales nasales [200], il est tentant de spéculer sur le fait que les corticoïdes, en particulier lorsqu'ils sont appliqués localement,

pourraient inhiber la régulation à un niveau supérieur des cytokines dont la production est promue par l'allergie, et en tant que conséquence, qu'ils inhiberaient la formation cellulaire de Th2, l'orientation vers l'isotype IgE des cellules B, ainsi que la synthèse des anticorps IgE.
La significativité de ces mécanismes est corroborée par les travaux de NACLERIO et coll. [205], qui ont trouvé une inhibition de l'augmentation saisonnière des anticorps IgE spécifiques au pollen au niveau du plasma lors du traitement pas les CPVN ; ce résultat a été confirmé par PULLERITS et coll. [246].

8. Vaisseaux sanguins

L'application topique de corticoïdes induit une pâleur cutanée, et des tests de palissement (provocation de pâleur) cutané ont été utilisés afin de grader le potentiel anti-inflammatoire de ces médicaments. Cependant, la capacité de palissement n'est pas directement corrélée au potentiel d'action anti-inflammatoire au niveau des voies aériennes. Il semble raisonnable que la vasoconstriction de la sous muqueuse puisse expliquer en partie l'efficacité clinique des corticoïdes en cas de rhinite. Cependant, le traitement par du budenoside (BUD) intranasal chez des personnes normales n'a aucun effet sur la capacité vasculaire, tel que cela a été déterminé par la mesure des résistances des voies nasales [169, 238], ou encore sur la résistance vasculaire, tel que cela est démontré par la technique d'élimination du xénon [19]. En outre, il n'y avait aucune modification corticoinduite de la capacité vasculaire en réponse à une stimulation alpha ou bêta adrénergique [169].

Une augmentation de la perméabilité vasculaire joue probablement également un rôle dans la réponse allergique nasale. Non pas seulement les cellules, mais aussi des molécules actives telles que le kininogène, fuient dans la muqueuse nasale durant la réaction allergique [17, 245]. Le traitement journalier par les CPVN réduit l'augmentation de l'albumine [153, 279] et de la bradykinine [288] induite par l'allergène, ceci au niveau du produit de lavage des voies nasales. Cette action anti-exsudative des CPVN reflète leur potentiel anti-inflammatoire plutôt qu'un effet vasculaire direct [288].

9. Hypersecretion de la muqueuse

La rhinorrhée observée au cours de la rhinite allergique est causée par une hypersécrétion des glandes et à un moindre degré des cellules en gobelet, qui produisent de petites quantités de sécrétions visqueuses [173]. L'histamine est le médiateur le plus important au cours de la rhinorrhée ; elle stimule les nerfs sensoriels et induit un réflexe parasympathique avec stimulation des glandes, résultant à une hypersécrétion aqueuse [148]. Un ensemble de sécrétagogues, y compris les leucotriènes, a un effet direct sur les cellules productrices de mucus, et il contribue probablement à la formation de quantités plus réduites de mucus nasal visqueux [178].

On sait à partir d'études cliniques que les CPVN réduisent ou abolissent autant la rhinorrhée aqueuse que l'hypersécrétion visqueuse au cours de la rhinite allergique [125, 202]. Leur mode d'action exact n'est pas cependant clarifié. Une étude a montré que le traitement par les CPVN

chez les patients ayant une rhinite allergique perpétuelle réduisait l'hypersécrétion nasale induite par la méthacholine [178].

10. Réponse précoce a un problème allergique

On pensait auparavant que les corticoïdes inhibaient la réponse tardive induite par un allergène, sans aucun effet sur celle précoce [232]. Cependant, il existe actuellement des preuves convaincantes de leur effet inhibiteur sur les symptômes de la phase précoce ; cette action devient évidente après et durant quelques jours ou semaines par les CPVN [19, 73, 95, 124, 153, 220, 305]. Un mécanisme possible est représenté par l'inhibition de la libération d'histamine IgE dépendante à partir de mastocytes et de basophiles de l'épithélium nasal, mais des études ultérieures sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse. Les CPVN possèdent un potentiel prophylactique, ceci est très important en pratique clinique.

Le degré d'effet protecteur observé après utilisation des CPVN varie d'études en études, probablement à cause des différences de conception mais aussi de l'intensité du problème d'allergie. Le degré de protection peut aussi varier en fonction des symptômes et signes spécifiques notés. GRONBORG et coll. [109] ont trouvé une réduction de 72 % des éternuements, de 37 % des soufflements du nez et de 17 % du pic du flux nasal.

11. Réponse inflammatoire tardive au problème allergique

Les symptômes composant la réponse à un problème allergique nasal ne suivent pas un modèle biphasique strict [109], comme cela est le cas pour les voies aériennes inflammatoires. La réponse nasale tardive ne survient pas à un moment fixe déterminé dans le temps, et les symptômes sont altérés et variables. Les quelques symptômes nasaux survenant 2 à 12 heures après problème allergique peuvent être presque complètement éliminés par les CPVN [73, 95, 109].

L'effet clinique des CPVN est beaucoup plus similaire à l'effet prononcé des symptômes de la phase tardive comparativement à l'effet relativement faible lors de la phase précoce des symptômes. Il est possible que les symptômes de la phase tardive jouent un rôle relativement plus important lors de la maladie clinique par rapport au problème d'allergie. Cette hypothèse est devenue plus sérieuse depuis l'étude de WANG et coll. [308], où les produits de lavage des voies nasales se sont avérés avoir un ratio de la concentration en tryptase (marqueur de la phase précoce) / concentration en ECP (marqueur de la phase tardive) plus faible durant la saison de pollen comparativement à un problème allergique.

Cependant, les éternuements et la rhinorrhée aqueuse, qui sont les symptômes prédominants de la rhinite allergique clinique, surviennent lors de la phase précoce et de manière éparse durant la réponse tardive.

12. Hyperréactivité nasale

La réponse anti-inflammatoire après exposition à un allergène ou naturelle augmente l'hyperréactivité à des stimulations spécifiques (allergène) et non spécifiques (histamine, methacholine). Cette augmentation de la réactivité est réduite par les CPVN [4, 6, 109, 153]. Une explication possible à ce phénomène est la réduction du nombre de mastocytes épithéliaux et de celui de basophiles.

Comme les CPVN sont autant actifs dans le blocage de l'hyperréactivité après stimulation spécifique que non spécifique [13, 153], d'autres explications telles qu'un effet sur les nerfs sensitifs, les cellules épithéliales et les glandes sous muqueuses, peuvent aussi être valides.

13. Résume de l'action des corticoïdes sur les cellules effectrices

Un résumé de l'action globale des corticoïdes sur les cellules effectrices que nous venons de développer est représenté ci-dessous sous la forme d'un tableau récapitulatif.

Cellules effectrices	Action des corticoïdes
Epithéliales	- Baisse de l'expression de GM-CSF, IL-6, IL-8, RANTES
Lymphocytes	- Baisse de production de IL-4 et IL-5
Eosinophiles	- Baisse de sécrétion et d'expression de IL-5 - Baisse de l'expression de ICAM-1 et VCAM-1 - Baisse de production de RANTES, MCP-1, MCP-4, eotaxine - promouvoient l'apoptose des éosinophiles - réduisent la dégranulation des éosinophiles
Basophiles	- réduisent les basophiles dans les sécrétions nasales - réduisent la production par les basophiles e IL-4 et IL-3 - réduisent les basophiles chimiotactiques - réduisent la libération d'IgE histamine dépendantes des basophiles - réduisent la production par les basophiles de IL-4 (in vitro)
Mastocytes	- réduisent les mastocytes intraépithéliaux - réduisent l'histamine et la tryptase des produits de lavage des sécrétions nasales. - réduisent la production des cytokines par les mastocytes (IL-4)
C. de Langerhans	- réduisent leur présence
Cytokines Th2	- Inhibent leur transformation à partir de Th0 - pourraient inhiber la formation des cellules Th2, de l'isotype de transformation des cellules B, synthèse des anticorps de type IgE.

TABLEAU I: résumé de l'action des corticoïdes sur les cellules effectrices [203].

G- PHARMACOCINETIQUE DES CORTICOIDES PAR VOIE INTRANASALE (CPVN)

La pharmacocinétique détermine la proportion du médicament qui atteint les cellules cibles, tout autant que la fraction de la dose qui atteint la circulation systémique. Dans le cadre des CPVN, les qualités désirées évidentes seront une clairance systémique rapide après absorption gastro-intestinale (premier passage métabolique hépatique élevé), une demie vie courte, une absence de métabolites actifs et enfin une forte affinité pour le récepteur des corticoïdes.

1. Absorption

La quantité de produit atteignant la circulation systémique correspond à la somme de celle disponible après absorption de la muqueuse nasale et de celle provenant du tractus gastro-intestinal. L'absorption systémique dépend de chaque corticoïde.

2. Métabolisme

Les corticostéroïdes sont principalement métabolisés au niveau du foie. Le premier passage hépatique est important.

Les CPVN de dernière génération se caractérisent par une biodisponibilité qui est de l'ordre 102 % pour le Budesonide mais inférieure à 0,1 pour le furoate de mometasone [54]. Cette dernière traduit la quantité de produit qui atteint la circulation générale.

Le tableau ci-dessous illustre la disponibilité systémique et la demie vie d'un certain nombre de corticoïdes administrés par voie nasale.

Corticoïde	Dose (µg)	Disponibilité (%)	Demie vie (h)
Dipropionate de béclométhasone	1000	-	6,5
budesonide [36]	100	102	2,3
flunisolide [50]	117	49	1,5-2
Propionate de fluticasone [51]	800	1,8	14,4
Furoate de mometasone [4]	400	< 0,1	-
Acétonide de triamcinolone	220	-	3,1

TABLEAU II : disponibilité systémique (en %) et demie vie (en heures) de quelques corticoïdes après administration intranasale. [54, 289]

Par ailleurs, toutes les données relatives aux modalités d'administration sont fournies à la fin de ce chapitre consacré aux corticoïdes.

H- EFFICACITE DES CORTICOIDES PAR VOIE NASALE (CPVN)

Les corticoïdes par voie intranasale contrôlent efficacement les symptômes nasaux chez la majorité des patients présentant une rhinite intermittente ou persistante ; même dans la polypose nasale malgré une efficacité jugée moindre [203].

Quelques études récentes ont néanmoins affiché une très grande efficacité de molécules corticoïdes sur la polypose nasale (preuve histologique) [301].

Ils sont en général efficaces sur tous les symptômes nasaux ; cependant, le bénéfice n'est pas le même chez tous les patients. Les échecs thérapeutiques sont souvent dus à une prise irrégulière du médicament, à une pulvérisation incorrecte ou à des effets secondaires locaux.

L'existence d'un effet prophylactique de la corticothérapie intranasale a été suggérée par des essais cliniques [203, 301].

Les corticoïdes par voie intranasale sont efficaces en quelques heures, mais ils n'atteignent leur pleine efficacité qu'après deux semaines. Leur administration à la demande semble être une option thérapeutique, mais qui demanderait à être mieux documentée. La plupart des produits peuvent être administrés une fois par jour.

La corticothérapie est aussi efficace voire plus efficace que les anti-H1 oraux dans les rhinites. Elle est plus efficace que les cromones par voie locale. Elle est partiellement efficace sur les symptômes oculaires. Une méta-analyse récente a confirmé la supériorité des CPVN (sous forme de spray) comparativement aux anti-histaminiques, ceci sur tous les symptômes nasaux de rhinite allergique [318].

Les corticoïdes par voie intranasale permettraient une amélioration de l'asthme en termes de présence des symptômes et d'exacerbations [68].

Dans toutes les directives de prise en charge des rhinites et de la polypose naso-sinusienne, la corticothérapie intranasale est envisagée en première ligne thérapeutique dans les cas modérés à sévères [203, 318].

Le conseil national américain sur l'allergie, l'asthme et l'immunologie recommande le recours aux corticoïdes par voie intranasale et aux antihistaminiques en tant qu'options thérapeutiques de première intention de la prise en charge de la rhinite allergique. [68, 76]
L'efficacité de la corticothérapie par voie intranasale fera l'objet d'une analyse plus détaillée lors de l'étude spécifique des pathologies les plus courantes observés en rhinologie.

I- EFFETS SECONDAIRES DES CORTICOIDES PAR VOIE NASALE

Le traitement local par les corticoïdes n'est pas sans risque, tant pour la cavité nasale où il est administré que pour certaines fonctions générales au niveau de l'organisme, à cause du passage potentiel dans la circulation générale.
En effet, nonobstant une dose significativement plus faible de corticoïdes pour traiter par exemple une rhinite allergique par rapport à un asthme (en Angleterre, 400 µg de béclométhasone ou de dipropionate de fluticasone représentent la dose quotidienne maximale pour la rhinite), une dose considérable sera avalée et aura un premier passage métabolique dans le foie. Comme conséquence, une quantité réduite de médicament sera absorbée par la muqueuse nasale. D'autres facteurs, à savoir l'abondance de la vascularisation de la muqueuse nasale, la plus grande lipophilie et puissance des corticoïdes de dernière génération, peuvent contribuer à générer une activité systémique théorique non négligeable.

Toutefois, en pratique courante et dans le contexte de la recherche, la voie nasale procure une sécurité d'emploi des plus satisfaisantes, avec très peu d'effets secondaires. En Angleterre où le suivi des effets secondaires des médicaments est très pointu, ceux concernant les corticoïdes administrés par voie nasale représentent 0,11 % (404) de tous les cas (357 238) enregistrés au niveau de la base de données ADROIT conçue à cet effet [54].

1. Effets secondaires locaux

Les préparations nasales actuelles sont bien tolérées. Une formation de croûtes, une sécheresse de la muqueuse et des épistaxis mineures peuvent survenir chez 5 à 10 % ; leur persistance éventuelle peut motiver l'arrêt du produit.

La corticothérapie intranasale peut être utilisée au long cours sans provoquer d'atrophie de la muqueuse [54].

VERRET et coll. ont toutefois démontré à une travers une revue de la littérature que des effets néfastes des corticoïdes au long cours en spray nasal sur la structure de la muqueuse nasale et la fonction ciliaire étaient certains,. Cependant, des études cliniques de grande envergure sont souhaitables pour établir définitivement la responsabilité de cette médication en cas d'usage à long terme[302].

2. Effets secondaires généraux des corticoïdes administres par voie nasale

Leur analyse concerne principalement 5 domaines : la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, l'ostéoporose (en fait des modifications de la densité minérale osseuse), le retard de croissance chez les enfants, la cataracte et le glaucome.

CAVE ALISON et coll. [54] ont réalisé une méta-analyse des risques d'ordre systémique générés par la corticothérapie intranasale. Elle englobait toute la littérature anglo-saxonne illustrative à cet effet.

Les conclusions de leur travail sont résumées ci-dessous.

-Bien qu'une étude publiée au niveau de la littérature ait démontré la survenue d'un blocage de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, elle est demeurée opposée à de nombreuses autres, soulevant un doute sur la pertinence clinique avérée de ce phénomène. [33, 54]

-Le traitement corticoïde intranasal au long cours peut affecter le rythme de la croissance des plus jeunes, mais la taille finale est généralement normale.

-Les preuves sont insuffisantes quant à la provocation de glaucomes et de cataractes par les traitements continus de corticoïdes par voie nasale, tout comme elles le sont en matière d'ostéoporose.

•Les caractéristiques de ces effets secondaires ont également été étudiées par d'autres auteurs.

➊La fréquence de survenue et la sévérité des effets secondaires observés après corticothérapie nasale dépendent d'un certain nombre de variables, à savoir les caractéristiques du médicament (lipophilie, pharmaco-

cinétique, pharmacodynamie), la posologie et la susceptibilité du patient. En général, aucun problème n'est observé chez les patients adultes. Néanmoins, la revue de la littérature montre que la multitude d'études réalisées en vue de déterminer les effets des corticoïdes par voie nasale sur l'axe hypothalamo-hypophysaire est parvenue à une absence d'action de ceux-ci tant chez les adultes que chez les enfants ; à l'exception de l'une d'entre elles qui a mis en évidence une baisse de l'excrétion urinaire de cortisol après administration de budesonide ou de fluticasone.[28]

❷De nombreuses études ont évalué les effets sur la croissance de l'usage de corticoïdes durant l'enfance. Au cours d'études à court terme, le budenoside en inhalation et la méthylprednisolone en injection avaient des effets significatifs sur la croissance des membres inférieurs, ce qui n'était pas le cas pour la terfénadine. Lorsque deux posologies différentes de budénoside (inhalation nasale 200 ou 400 mg en une prise quotidienne) ont été comparées à un placebo, seule la posologie à 400 mg avait un effet significatif sur la croissance à court terme. Le furoate de mométasone par voie intranasale (100 et 200 mg) n'avait aucun effet significatif sur la croissance à court terme des membres inférieurs. Lors d'études de durée intermédiaire (1 année), du propionate de béclométhasone (84 mg deux fois par jour) a significativement affecté le taux de croissance, tandis que lors d'une autre étude séparée, cela n'était pas le cas pour le furoate de mométasone à 100 mg. Des études à long terme (béclométhasone et budenoside) n'ont pas montré d'effets sur la croissance. L'on ne sait pas toujours d'où provient cette différence entre les résultats à moyen et à long termes. [230]

Effet systémique observable	Adultes	Enfants
Suppression surrénalienne	Survient à des doses thérapeutiques mais pertinence clinique incertaine	Survient à des doses thérapeutiques mais pertinence clinique incertaine
Ostéoporose / BMD	Preuves insuffisantes	Preuves insuffisantes
Retard de croissance	Non applicable	Survient à doses thérapeutiques mais taille finale souvent normale
Cataracte	Preuves insuffisantes	Preuves insuffisantes
Glaucome	Preuves insuffisantes	Preuves insuffisantes

TABLEAU III : résumé des conclusions relatives au potentiel des corticoïdes par voie nasale à générer des troubles systémiques d'après une revue de la littérature menée par CAVE et coll. [54].

Les tableaux suivants décrivent les indications thérapeutiques, les contre-indications, les effets secondaires et les précautions d'emploi, les posologies et modes d'administration des divers agents corticoïdes administrés par voie nasale.

Corticoïdes	**Présentation**	**Posologie – mode d'administration adultes**	**Posologie – mode d'administration enfants**
Beclométasone (béclo-rhino®)	Suspension pour pulvérisation 50µg	1 pulv/narine X 4/j 2 pulv/narine X 2/j	1-2 pulv/ narine matin et soir
(beconase®)	Suspension nasale 50 µg	1 pulv/narine X 4/j	1-2 pulv/ narine matin et soir
Budenoside (rhinocort®)	Suspension pour pulvérisation 64µg	1 pulv/narine X 2/j 2 pulv/narine/j	
Propionate de fluticasone (flixonase®)	Suspension pour pulvérisation 50µg	2 pulv. / narine / j le matin	1 pulv / narine / j le matin
Furoate de mometasone (nasonex®)	Suspension pour pulvérisation 50µg	2 pulv. / narine / j le matin	1 pulv / narine / j le matin

TABLEAU IV : présentation, posologies et modes d'administration des divers corticoïdes à administration nasale [54].

Corticoïdes	Propriétés thérapeutiques	Indications thérapeutiques	Pharmacocinétique
Beclométasone (béclo-rhino®) (beconase®)	- Décongestionnant nasal local. - Activité anti-inflammatoire locale	- rhinites allergiques per-annuelles ou saisonnières - rhinites inflammatoires (à éosinophiles + +)	- en partie absorbé par la muqueuse nasale - en partie dégluti - métabolisé par le foie - excrété sous forme de métabolites inactifs
Budenoside (rhinocort®)	- Décongestionnant nasal local. - Activité anti-inflammatoire locale	- Rhinite allergique (> 6 ans) - polypose nasale (symptomatique)	- Biodisponibilité de 33 %. - volume de distribution 3l/ kg - premier passage important (90 %) - clairance élevée
Propionate de fluticasone (flixonase®)	- Décongestionnant nasal local. - Activité anti-inflammatoire locale	- Rhinite allergique saisonnière (> 4 ans) - Rhinite allergique perannuelle (> 12 ans)	- biodisponibilité voisine de 0 - volume de distribution ≈ 260 l
Furoate de mometasone (nasonex®)	- Décongestionnant nasal local. - Activité anti-inflammatoire locale	Rhinite allergique saisonnière ou per-annuelle à partir de 3 ans - polypose nasale	Biodisponibilité < 0,1 %. - premier passage hépatique important - excrétion urinaire et biliaire

TABLEAU V : propriétés et indications thérapeutiques, pharmaco-cinétique des corticoïdes à administration nasale [54].

Corticoïdes	**Effets secondaires locaux**	**Effets secondaires systémiques**
Beclométasone (béclo-rhino®) (beconase®)	- candidoses, perforations du septum - éternuement, rhinorrhée, prurit, hyposécrétion nasale	- hypertension oculaire - retentissement sur la croissance (enfants +++) - surdosage → freination hypophyso-surrénalienne voire hypercorticisme
Budenoside (rhinocort®)	- épistaxis, irritation locale - candidose, sécheresse des muqueuses. - perforation du septum nasal	- hypertension oculaire - retentissement sur la croissance (enfants +++) - risque d'insuffisance corticotrope latente si traitement prolongé
Propionate de fluticasone (flixonase®)	- épistaxis, irritation locale - candidose, sécheresse des muqueuses - goût, odeur désagréables	- prurit, éruption cutanée - œdème angioneurotique - hypertension oculaire - risque d'effets systémiques
Furoate de mometasone (nasonex®)	- épistaxis, irritation locale et pharyngée, céphalées - candidose, sécheresse des muqueuses, perforation du septum	- hypertension oculaire - effets systémiques : ralentissement de la croissance, freination cortico-surrénalienne

TABLEAU VI : effets secondaires rapportés des différents corticoïdes à administration nasale [54].

Corticoïde	Contre-indications	Précautions d'emploi particulières
Beclométasone (béclo-rhino®) (beconase®)	- Hypersensibilité à l'un des constituants - Troubles de l'hémostase - Epistaxis - tuberculose pulmonaire - ulcère digestif en évolution	- sportifs : le produit actif peut induire une positivité des tests antidopage - grossesse : peut être prescrit si besoin. - allaitement à éviter en cas de traitement prolongé
Budenoside (rhinocort®)	- Hypersensibilité à l'un des constituants - Troubles de l'hémostase - Epistaxis - Infection à Herpès virus - enfant de moins de 6 ans	sportifs : le produit actif peut induire une positivité des tests antidopage - grossesse : peut être prescrit si besoin. - allaitement à éviter en cas de traitement prolongé
Propionate de fluticasone (flixonase®)	- Hypersensibilité à l'un des constituants - Troubles de l'hémostase - Epistaxis - Infection à Herpès virus - enfant de moins de 4 ans	sportifs : le produit actif peut induire une positivité des tests antidopage - grossesse : peut être prescrit si besoin. - allaitement prescrit en cas de nécessité certaine.
Furoate de mometasone (nasonex®)	- Hypersensibilité à l'un des constituants - Troubles de l'hémostase - Epistaxis - Infection à Herpès virus - enfant de moins de 3 ans	sportifs : le produit actif peut induire une positivité des tests antidopage - grossesse : peut être prescrit si besoin. - allaitement à éviter en cas de traitement prolongé

TABLEAU VII : contre-indications et précautions d'emploi des corticoïdes à administration nasale [54].

II- ANTIHISTAMINIQUES

A- PRESENTATION DE LA CLASSE

L'histamine est une substance produite dans l'organisme parmi ses moyens de défense. Elle est stockée au niveau des mastocytes dans presque tous les tissus de l'organisme. Lorsque l'organisme fait face à des allergènes, les mastocytes stimulés par l'allergène libèrent leurs stocks d'histamine.

L'histamine ainsi libérée se lie à ses récepteurs (H1 dans ce cadre), causant une réaction en chaîne qui résulte à l'observation des symptômes allergiques. S'en suit une augmentation du flux sanguin au niveau de la région de l'allergie, avec libération d'autres médiateurs chimiques qui vont contribuer à la réponse allergique.

En cas d'allergie nasale telle qu'un rhume des foins, l'histamine va être responsable d'une inflammation des membranes nasales. Ceci résulte à l'apparition de symptômes tels qu'une rhinorrhée, des éternuements et une congestion nasale.

Les antihistaminiques agissent au niveau du nez en bloquant la liaison de l'histamine aux récepteurs H1. On observe en retour une inhibition de la libération des autres médiateurs de l'allergie avec empêchement de l'augmentation du flux sanguin local.

Les antihistaminiques en spray nasal soulagent des symptômes typiques observés au niveau des membranes nasales.

En pratique courante, deux agents antihistaminiques sont disponibles pour un usage par voie nasale : l'azelastine et la levocabastine.

L'azelastine et la levocabastine sont également des médicaments figurant en première ligne dans les intentions de traitement de la rhinite allergique sévère à modérée [191, 195] ; leur administration est bi-quotidienne et leur délai d'action rapide.
L'azelastine tout comme la levocabastine améliorent les symptômes de rhinite allergique, qu'elle soit saisonnière ou persistante ; leur potentiel de réduction de la congestion nasale est également fort [36, 37].

B- LEVOCABASTINE [37]

La levocabastine en spray nasal est un antagoniste H1 sélectif de l'histamine, puissant, à délai d'action très court et avec une durée d'action prolongée.

1. Modalité d'action

Dans les 10 minutes qui suivent son administration nasale, elle inhibe les éternuements, le prurit et la rhinorrhée induits par la provocation nasale des allergènes.
Après application topique nasale répétée, les effets antihistaminiques locaux et systémiques contribuent au résultat clinique global. Toutefois, bien que ces effets systémiques puissent contribuer à l'action thérapeutique de la levocabastine, ils ne s'accompagnent pas d'effets sédatifs.
La levocabastine en spray nasal (2 sprays/ narine trois fois par jour), que ce soit à la phase aiguë que lors de celle stable, est dénouée de tout effet secondaire sur le système nerveux central, telles que le montrent

les évaluations objectives et subjectives par les tests de performance psychologique et les mesures de l'activité générale du système nerveux central.

2. Pharmacocinétique

Après application nasale topique, l'absorption de la levocabastine est incomplète et sa biodisponibilité absolue estimée de 60 à 80 % chez les sujets volontaires et chez les malades ayant une rhinite allergique.

3. Indications

La principale indication de la levocabastine est représentée par le traitement symptomatique de la rhinite allergique, à savoir les éternuements, le prurit nasal et la rhinorrhée. Les contre-indications sont relatives à une hypersensibilité à l'un des composants.

4. Précautions d'emploi

Grossesse et allaitement: il n'existe aucune étude clinique de l'usage de la levocabastine en spray nasal chez la femme enceinte ou allaitante. Ainsi, ce produit ne devrait pas être utilisé dans ces conditions, sauf si le bénéfice potentiel dépasse les risques encourus par le fœtus.

La lévocabastine n'est pas recommandée en spray nasal chez les enfants de moins de 12 ans, excepté après avis d'un médecin. Des expériences cliniques avec ce produit manquent pour les enfants de moins de 5 ans.

La levocabastine n'est généralement pas source de sédation importante d'un point de vue clinique, tout comme elle n'altère pas les performances psychomotrices d'après les comparaisons avec un placebo. Si on est en présence d'un effet sédatif chez un individu donné, des précautions doivent être prises.
Comme l'excrétion de la levocabastine est rénale, des précautions sont de rigueur quant à l'administration nasale de ce produit chez un patient présentant une insuffisance rénale. De même, la sécurité d'emploi et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez le sujet de plus de 65 ans.
Des interactions avec l'alcool ou avec d'autres médicaments n'ont jamais été rapportées lors d'études cliniques de l'usage intranasal de la levocabastine. Pour des travaux spécifiquement conçus à cet effet, il n'y avait aucun signe de potentialisation de l'alcool ou du diazépam par la levocabastine, pour des doses normales de cette dernière.

5. Effets secondaires

L'effet secondaire le plus fréquemment observé lors de l'usage par voie nasale de la levocabastine est l'irritation nasale. Des études après la phase 4 (après la mise sur le marché) montrent une très grande rareté des réactions allergiques. La plupart des effets secondaires survenus dans ce cadre sont transitoires et nécessitent rarement l'arrêt de la consommation du produit.

Il n'existe pas de rapport relatif à un surdosage de la levocabastine en spray nasal au niveau de la littérature. Cependant, un certain effet sédatif n'est pas à exclure dans ces conditions. En cas d'ingestion accidentelle, une plus grande consommation liquidienne est conseillée. Le traitement ne nécessite toutefois pas de mesures générales.

6. Doses et rythme d'administration

Adultes et enfants de plus de 12 ans: 2 sprays (50 µg/spray/ 2 fois par jour) avec possibilité d'augmentation à 2 sprays 3 à 4 fois par jour. Il n'est pas utile de poursuivre le traitement en absence d'amélioration après 3 jours par ce dernier.

C- AZELASTINE [191, 195]

L'azelastine est une des molécules avec laquelle les premiers essais ont été réalisés dans la pathologie ORL allergique nasale. Il s'agit d'une molécule originale appartenant à la famille des Phtalazinones, connue pour ses propriétés d'anti-H1 par voie générale, maintenant utilisée en solution aqueuse par voie locale.

1. Pharmacologie

Son action pharmacologique est dominée par un antagonisme puissant du récepteur H1, vis à vis duquel la molécule possède une forte affinité. Ce blocage s'accompagne d'une inhibition de la synthèse et/ou

la libération de médiateurs mastocytaires, mais également d'actions secondaires notables comme l'inhibition de la production de radicaux libres oxygénés, ou la stimulation de la clearance muco-ciliaire souvent sollicitée dans la pathologie allergique bronchique et ORL. [191]

2. Pharmacocinétique

La prise biquotidienne d'azelastine n'entraîne pas d'élévation notable de la concentration sérique de la molécule (azelastinémie < 0,5 mg/ml) qui du moins n'atteint pas les concentrations thérapeutiques obtenues après administration par voie générale (2 mg/ml). Cette action purement locale ne s'accompagne pas d'effets systémiques et surtout ne modifie pas les paramètres de vigilance fréquemment altérés lors de la prise d'anti-H1 par voie générale.

3. Efficacité

L'efficacité de l'azelastine par voie locale semble comparable ou supérieure à celle de la voie générale sur les modèles expérimentaux de provocation allergénique étudiés en rhinomanométrie. Cependant, ces modèles sont souvent sujets à caution et l'appréciation de l'efficacité des anti-H1 par voie locale doit en fait être comparée à celle des autres médicaments utilisés en pathologie allergique ORL.

4. Indications

Dans la pathologie saisonnière, essentiellement liée aux pollens de graminées, les essais menés versus la cetirizine ou la loratadine, anti-H1 de génération récente, montrent des scores symptomatiques comparables entre les groupes, à court et moyen termes. Il ne semble pas exister de symptôme cible de prédilection et la rapidité d'action est à l'avantage de l'anti-H1 local. Dans la pathologie rhinitique perannuelle, souvent liée à une allergie aux acariens, l'azelastine a été comparée à la corticothérapie par voie locale. Là aussi les résultats versus beclométasone ou budésonide sont comparables sans avantage pour l'anti-H1 ou le corticoïde en termes de score symptomatique. Cependant, il faut ici remarquer la durée limitée des essais pour permettre un plein effet des corticoïdes qui dans certaines circonstances demandent plusieurs mois de traitement. [69, 195].

L'azelastine semble donc illustrer les avantages du traitement local par anti-H1 en gardant une efficacité équivalente à celle des autres médicaments de l'arsenal thérapeutique anti-allergique. Des essais complémentaires à plus long terme devront être faits pour confirmer son action sur les pathologies chroniques et d’autres molécules seront probablement développées pour cette voie d’administration.

III- VASOCONSTRICTEURS

A- PRESENTATION DE LA CLASSE

Elle est majoritairement représentée par les sympathomimétiques, qui ont surtout un effet décongestionnant. L'avantage des préparations topiques est certain puisqu'elles s'avèrent être globalement plus efficaces que les préparations orales en diminuant significativement les symptômes subjectifs de l'obstruction nasale [299]. La principale caractéristique de cette famille est le délai d'action, qui est en général de quelques minutes. Ils sont souvent combinés dans des préparations contenant également un antihistaminique.

Les médicaments de cette classe sont au nombre de 5 :

- l'éphédrine ;
- la pseudo-éphédrine ;
- la phényléphédrine ;
- l'oxymétazoline ;
- enfin la xylométazoline.

Les tableaux qui vont suivre présentent respectivement les posologies, modes d'administration et sites récepteurs de ces agents ; leurs délais et durées d'action ainsi que leurs effets secondaires ; et enfin les précautions d'emploi et contre-indications qui régissent leur usage.

Vasoconstricteur	Posologie et mode d'administration	Récepteurs
Ephédrine	0,25-0,5 %	Agonistes α et βadrénergiques
Pseudo-éphédrine	-	Agonistes α adrénergiques non sélectifs
Phényléphédrine	0,25-0,5 % 4 doses par jour	Prédominance agonistes α_1 adrénergiques [263,299]
Oxymétazoline	0,5 %	Agonistes α_2 [263,299]
Xylométazoline	0,05-0,1 % 2-3 doses par jour [227]	Agonistes α_2 [263, 299]

TABLEAU VIII : posologies et modes d'administration usuels en plus des sites récepteurs des vasoconstricteurs sympathomimétiques utilisés en administration nasale. [93, 227, 263, 299]

Vasoconstricteur	Délais – durée d'action	Effets secondaires
Ephédrine	Rapidement et complètement absorbée. Action plus puissante mais moins prolongée que celle de l'adrénaline	Tachycardie, anxiété, insomnie, tremor, sécheresse buccale
Pseudo-éphédrine	Rapidement absorbée. Demie vie de 5-8 heures	Idem éphédrine + rashs cutanés et hallucinations (enfants)
Phényléphédrine	Absorption systémique après administration topique.	Idem éphédrine + hypertension artérielle, tachycardie réflexe, bradycardie
Oxymétazoline	Absorption systémique. Délai d'action en quelques minutes. Durée d'action 12 heures	Idem éphédrine + nausées, céphalées, irritation transitoire, vertiges.
Xylométazoline	Absorption à travers la membrane muqueuse. Délai d'action 5-10 minutes. Durée 10 heures.	Idem oxymétazoline

TABLEAU IX : délais, durées d'action et effets secondaires des vasoconstricteurs sympathomimétiques couramment utilisés en administration nasale pour leur effet décongestionnant [93,227, 263,299].

Vasoconstricteur	**Précautions d'emploi**	**Contre-indications**
Ephédrine	Hyperthyroïdie, diabète, HTA, glaucome, hypertrophie prostatique, insuffisance rénale	Inhibiteurs de la monoamine oxydase car interaction ; phénelzine, moclobémide, crise hypertensive.
Pseudo-éphédrine	Idem éphédrine	Idem éphédrine
Phényléphédrine	Idem éphédrine. Précautions particulières pour enfants, vieillards.	Idem éphédrine + glaucome, hyperthyroïdie sévère, hypersensibilité croisée à la pseudo-éphédrine
Oxymétazoline	Idem éphédrine. Précautions particulières pour enfants, vieillards.	Idem éphédrine + porphyrie
Xylométazoline	Idem éphédrine	Idem éphédrine + enfants de moins de 3 ans

TABLEAU X : précautions d'emploi et contre-indications des vasoconstricteurs sympathomimétiques habituellement utilisés en administration nasale pour leur effet décongestionnant [93, 227, 263, 299].

B- ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

Des associations combinant un vasoconstricteur et un antihistaminique sont disponibles en vue d'une plus grande efficacité contre les symptômes de la rhinite.

C- CAS PARTICULIER DES ENFANTS : PRECAUTIONS D'EMPLOI

Parmi les vasoconstricteurs, les dérivés imidazolés sont des agents alpha adrénergiques utilisés en gouttes ou collyres nasaux. L'intoxication des enfants par ces agents peut être responsable d'une dépression sévère du système nerveux central et d'effets secondaires cardiovasculaires, surtout chez les très jeunes enfants. CLAUDET et FRIES [60] ont rapporté le cas d'une petite fille comateuse, avec pâleur, hypothermie, hypertension artérielle, bradycardie et apnée après instillation nasale de gouttes de naphazoline. Les auteurs ont insisté sur le fait que l'intoxication par l'imidazoline qu'elle soit accidentelle ou consécutive à une overdose, est très fréquente chez les enfants. Comme les gouttes nasales sont largement disponibles sans ordonnance médicale, les auteurs recommandent de garder les vasoconstricteurs nasaux contenant des dérivés imidazolés loin de la portée des enfants et de ne pas les prescrire avant l'âge de 7 ans.

IV- CROMOGLYCATE DE SODIUM ET APPARENTES

A- PRESENTATION DE LA CLASSE

Les cromones sont des molécules qui stabilisent les membranes des cellules (mastocytes) nasales et bronchiques impliquées dans l'allergie. Elles empêchent la libération d'histamine contenue dans ces cellules. Elles ont principalement une activité anti-allergique et agissent surtout sur l'écoulement et les démangeaisons nasaux. Elles sont bien tolérées mais leur action brève nécessite plusieurs administrations quotidiennes.

Le cromoglycate de sodium est un dérivé synthétique bicromé des plantes herbacées khellin et a été l'un des premiers médicaments utilisés dans la prophylaxie et la prévention des crises d'asthme. Le recours à ces médicaments est en plein déclin en pathologie rhinologique, avec l'introduction des corticoïdes en spray nasal.

Le nedocromil de sodium est un composé proche du cromoglycate ayant des propriétés similaires à ce dernier. Le recours à ces agents a fortement diminué ces dernières années avec l'avènement des CPVN mais ils restent utiles dans des circonstances particulières, ceci grâce à leurs caractéristiques.

B- MODE D'ACTION

L'on a tout d'abord pensé que le cromoglycate agissait en inhibant la libération des médiateurs à partir des mastocytes. Il inhibe également certaines composantes de l'activation des éosinophiles et des macrophages [106, 196, 327]. Le cromoglycate prévient les réactions

immédiates et retardées après exposition à un allergène chez les patients prédisposés [61, 162, 286]. Il réduit l'hypersensibilité saisonnière des patients au pollen [66].

Le nedocromil de sodium, tout comme le cromoglycate de sodium inhibent la bronchoconstriction causée par des agents activant les nerfs sensoriels agissant au niveau des voies aériennes tels que le doxide de sulphure, le métabisulphite de sodium et les bradykinines, avec le nédocromil ayant une action plus puissante que le cromoglycate [295]. Ces médicaments agiraient par inhibition des mécanismes nerveux des voies aériennes de la même manière qu'une induction de la toux.

C- MODALITES D'ADMINISTRATION

Le cromoglycate de sodium est utilisé à raison de 4 fois par jour et la réponse habituellement évaluée après 2 à 3 semaines d'administration.

Le rythme d'administration du nédocromide de sodium est biquotidien.

D- PHARMACOCINETIQUE

Moins de 7 % de la dose intranasale de cromoglycate de sodium est absorbée. La demie vie est de 80 minutes [262]. Ceci induit une mauvaise compliance, du fait de la nécessité de 4 à 6 administrations quotidiennes [299].

E- EFFETS SECONDAIRES

Le cromoglycate de sodium est remarquablement dénué d'effets secondaires, mis à part une petite irritation locale et une toux toutes deux transitoires, quand il est pris en inhalation orale chez les patients asthmatiques.

Les principaux effets secondaires du nédocromide de sodium sont essentiellement une sensation désagréable du goût, des nausées et des céphalées

V- ANTICHOLINERGIQUES PAR VOIE NASALE : BROMURE D'IPRATROPIUM [132-137]

C'est le principal anticholinergique utilisé en traitement local en rhinologie.

A- PRESENTATION DE LA CLASSE

➭ **Formule Chimique**

[(HYDROXY-3 PHENYL-2 PROPIONYL)OXY-(RS)]-3 ISOPROPYL-8 METHYL-8 AZONIA-8 BICYCLO[3.2.1]OCTANE-(1R,3R,5S) BROMURE

➭ **Classes Chimiques**

- AMMONIUM QUATERNAIRE ;
- BROMURE ;
- TROPANIUM

➭ **Molécule(s) de base** : IPRATROPIUM

B- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

- PARASYMPATHOLYTIQUE (principale certaine)
- BRONCHODILATATEUR (principale certaine)

C- MECANISMES D'ACTION

• Principal

- Ammonium quaternaire dérivé de l'atropine.
- Broncho-dilatateur par antagonisme compétitif de l'acétylcholine au niveau des récepteurs cholinergiques bronchiques.
- Protège principalement des bronchospasmes cholinergiques.
- Pourrait également s'opposer aux bronchospasmes provoqués par l'exercice si un délai suffisant est respecté entre l'inhalation et le début de l'exercice.
- Ne modifierait pas l'activité ciliaire.
- Pas ou très peu d'effet anticholinergique systémique (notamment cardiovasculaire ou salivaire) aux doses usuelles administrées en inhalation.

• Secondaire : action sur la rhinorrhée d’où les indications suivantes :

- rhinorrhée
- rhinites aiguës non infectées.

Dans le cas de la rhinite, prévention de la congestion nasale due au cyclophosphamide.

Le bromure d’ipratopium réduirait également la durée de la rhinorrhée.

D- EFFETS SECONDAIRES

Divers effets secondaires ont été répertoriés avec l'usage du bromure d'ipratopium. La liste non exhaustive ci-dessous en donne un aperçu.

- Eruption cutanée (certain et rare) ;
- Sécheresse de la bouche (certain et fréquent) ;
- Ulcération de la bouche (certain et très rare) : la condition exclusive de survenue de cette complication est représentée par le mode d'administration en aérosol. Quelques cas ont été rapportés à la pharmacovigilance en Grande-Bretagne [56] ;
- Toux (effet secondaire certain et fréquent) ;
- Bronchoconstriction (effet secondaire certain et rare). Il proviendrait de l'hypotonicité de la solution utilisée en aérosol ;
- Vertige (certain et rare) ;
- Céphalées (effet secondaire certain et rare) ;
- Insomnie (effet secondaire certain et rare) ;
- Excitation psychomotrice (effet secondaire certain et rare) ;
- Occlusion intestinale (à confirmer). Un cas après utilisation en aérosol chez un sujet atteint de mucoviscidose a été rapporté ;
- Rétention d'urines (à confirmer). Un cas a été signalé après usage en nébulisation ;
- Réaction anaphylactique (à confirmer). Un cas a été rapporté, associant bronchoconstriction, hypotension et éruption cutanée après utilisation en aérosol. Il serait du à la lécithine de soja présente dans l'excipient (Atrovent) ;

- Anisocorie (effet secondaire). Un cas chez un enfant traité par une forme en aérosol et attribué à une mauvaise utilisation du dispositif d'administration, à l'origine d'une exposition de l'œil au produit a été rapporté. La mydriase unilatérale a régressé en 20 heures ;
- Crise de glaucome aigu (à confirmer). Il en a été rapporté un cas faisant suite à un traitement par aérosol, en association avec le salbutamol.

• **Effets sur la descendance** :

- non tératogène chez l’animal, informations manquantes dans l’espèce humaine.

E- PHARMACODEPENDANCE

Aucun cas de pharmacodépendance n’a été rapporté au niveau de la littérature à notre connaissance.

F- PRECAUTION D’EMPLOI

- Glaucome à angle fermé : risque potentiel ;
- Adénome prostatique : risque potentiel ;
- Allaitement : informations manquantes ;
- Grossesse : informations manquantes.

G- POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La dose usuelle par jour en inhalation chez l'adulte et l'enfant:
Soixante à cent vingt microgrammes en 3 prises par jour. Lors du traitement de l'asthme.
L'effet dépend largement de la qualité de la technique d'inhalation.

H- PHARMACOCINETIQUE

- La demie vie du bromure d'ipratopium est de 3 heures ;
- L'élimination du produit se fait par voie fécale ;
- Les données relatives à l'absorption après administration topique nasale manquent. Après inhalation ou administration per os survient une résorption de faible amplitude ;
- Compte tenu de sa structure d'ammonium quaternaire, le bromure d'ipratopium ne franchit pas ou peu la barrière placentaire ou la barrière hémato-encéphalique ;
- Son métabolisme se fait par formation de divers dérivés dénués d'activité anticholinergique ;
- L'élimination se réalise par voie fécale, qui est la voie principale d'élimination lors d'administration per os ou par inhalation ou sous forme topique (dans ces deux dernier cas, correspond à la fraction déglutie lors de l'inhalation ou l'administration topique nasale).

VI- ANTILEUCOTRIENES

A- PRESENTATION DE LA CLASSE

Les leucotriènes sont des dérivés ubiquitaires des constituants de l'acide arachidonique des membranes et font partie d'un large groupe de biomolécules connues sous le nom d'eicosanoïdes [259]. La synthèse des leucotriènes est initiée par l'action de la phospholipase A2, qui clive de manière sélective l'acide arachidonique à partir des membranes cellulaires. Ce dernier est séquentiellement converti en acide 5-HPETE puis par la suite en leucotriène (LT)A4 par un complexe catalytique consistant en une enzyme 5-lypoxygenase (5-LO) [183] et en la protéine d'activation de 5-LO [77]. Dans le micro environnement cellulaire et en présence de LTC4 synthase [160], LTA4 est convertie en une molécule connue sous le nom de LTC4. cette dernière est ensuite transportée hors du cytosol au micro environnement extracellulaire [159] où la molécule LTD4 est formée. Le clivage de cette dernière par une variété de dipeptases donne des LTE4 [228]. Comme elles contiennent toutes de la cystéine, LTC4, LTD4 et LTE4 sont connues sous le termes de leucotriènes de la cystéine ; ensemble elles constituent le matériaux auparavant appelé substances à réaction lente ; ou « slow reacting substance » des anglo-saxons. Elles ont le même type d'effets biologiques. LTE4 est cependant moins puissante que ses molécules précurseurs. Parmi les cellules du poumon et des voies aériennes possédant l'activité enzymatique capables de produire les leucotriènes on cite les mastocytes [266], les éosinophiles [319] et les macrophages alvéolaires [251].

B- MODE D'ACTION DES ANTILEUCOTRIENES

Il est théoriquement possible d'inhiber la production des leucotriènes par inhibition de toute enzyme intervenant lors de leur biosynthèse. Cependant, la seule enzyme ayant été sélectivement inhibée à notre connaissance est 5-LO. Il a donc été possible d'inhiber la formation des leucotriènes en interrompant la liaison d'acide arachidonique à la protéine activatrice 5-LO. Les leucotriènes du groupe de la cystéine entraînent une obstruction des voies aériennes par le biais de la stimulation de récepteurs spécifiques appelés récepteurs cystéiniques de type 1, dont la gène a été cartographié au niveau du chromosome X [174]. La stimulation du récepteur appelé CysLT1 entraîne une contraction du muscle lisse, avec une transduction du signal survenant par stimulation du turnover phosphoinositide [67]. Un autre récepteur CystLT2 a également été récemment caractérisé [117] ; il a une identité aminoacide semblable à CystLT1 à raison de 38 % ; cependant, son rôle biologique n'a pas encore été déterminé.

Plusieurs antileucotriènes sont maintenant disponibles en spray nasal. Seul l'un d'entre eux est un inhibiteur de synthèse, à savoir l'inhibiteur de 5-LO zileuton [139], qui est disponible aux USA. Les antagonistes des récepteurs CysLT1 sont beaucoup plus disponibles : zafirlukast [280] et montelukast [3] dans la plupart des pays, tandis que pranlukast [12] est actuellement disponible au Japon et en Corée.

Il a été démontré que le LTE4 était responsable d'une inflammation éosinophilique des voies aériennes [64] et des études publiées récemment ont démontré que d'une façon générale, les antagonistes des

récepteurs des leucotriènes ou bien les inhibiteurs de synthèse atténuaient l'éosinophilie sanguine [158, 161] et celle des voies aériennes [320] en même temps qu'ils réduisaient l'inflammation due aux réactions allergiques [242].

C- SECURITE D'EMPLOI DES ANTILEUCOTRIENES

Très peu d'études relatives à la sécurité d'emploi ont été pratiquées à l'encontre des antileucotriènes par voie nasale. Des études concernant la voie orale existent cependant. Lors de l'une d'entre elles incluant plus de 3000 patients. Près de 4,5 % recevant le zileuton avaient une élévation réversible des transaminases, avec des valeurs supérieures à trois fois la limite de la normale. Les élévations surviennent lors des 2-3 premiers mois d'utilisation, pour s'abaisser à un niveau comparable au placebo [139]. En outre, plusieurs cas de syndrome de Churg et Strauss ont été rapportés après initiation du traitement par le zafirlukast et le montelukast [51, 315]. Les patients asthmatiques sous corticothérapie orale concomitante sont particulièrement à risque après réduction de cette dernière, bien que ce risque ne soit pas exclusif [316].

VII- ANTIBACTERIENS

Un certain nombre d'agents ayant des propriétés bactéricides sont administrés par voie nasale. La grande hétérogénéité de cette classe quant à l'origine des différents agents qui la composent ainsi que la controverse quant à leurs indications en première intention thérapeutique

en présence d'une infection nasale font toute la difficulté de l'expression des modalités de cette classe médicamenteuse.
Certains médicaments ont néanmoins fait leur preuve en ce qui concerne la prévention des infections nosocomiales à staphylocoques, où le portage nasal joue un rôle important.
De même, en cas de rhinite chronique surtout dans sa forme atrophique, certains antibactériens sont habituellement prescrits au cours de la prise en charge. Les modalités de prescriptions dans ce cadre ne font l'objet d'aucune codification précise au niveau de la littérature.
On cite néanmoins :

- la bacitracine
- la mucoporine
- la gentamycine (à raison de 80 mg dans une solution saline)

VIII- HEPARINE

L'héparine est l'un des derniers agents venus augmenter la panoplie des médicaments disponibles pour le traitement local en rhinologie. Bien que des études soient encore nécessaires pour mettre en évidence les mécanismes profonds par lesquels elle agit dans ce contexte, les résultats préliminaires de son utilisation sont très encourageants, avec un soulagement prompt des symptômes pour des effets secondaires jusqu'à présent inexistants [300, 328].
En effet, Des études précédentes ont montré que de l'héparine en inhalation nasale atténuait la réponse des voies aériennes à des allergènes, à l'exercice, à la provocation bronchique AMP dépendante,

certainement à travers une inhibition de l'activation des mastocytes. En plus de son activité anticoagulante, l'héparine participe à divers autres processus importants dans l'organisme [328].

A- DOMAINE D'ACTION DE L'HEPARINE EN RHINOLOGIE

- Un médicament peu cher à base d'héparine pourrait soulager des symptômes de rhinite allergique avec très peu d'effets secondaires. Chez les patients ayant une sensibilité à l'allergie, de l'héparine en aérosol intranasal (15000 U dans 4 ml) administrée avant contact avec un allergène, réduit significativement autant le score des symptômes 10 minutes plus tard que celui de l'influx des éosinophiles six heures après le contact [300]. Les résultats suggèrent également que l'héparine endogène, une glycosaminoglycane de haut poids moléculaire présente dans les mastocytes, pourrait jouer un rôle en limitant naturellement la réponse inflammatoire d'origine allergique.
- Bien qu'elle soit mieux connue en tant qu'agent anticoagulant, lorsque l'héparine est inhalée, elle peut aussi moduler la bronchoconstriction induite par un antigène chez les patients atopiques ayant l'asthme mais également prévenir ce dernier quand il est induit par l'exercice [75,98]. De telles propriétés ont conduit VANCHERI CARLO et coll. de l'université de Catane en Italie d'investiguer comment de l'héparine en inhalation nasale pourrait également atténuer l'inflammation d'origine allergique de la muqueuse nasale [300].

- Ces auteurs ont attendu que les taux d'allergènes ambiants (pariétaria Judaïca) soient bas chez des sujets sous traitement. Alors la prise soit de cromoglycate de sodium, soit des corticoïdes par voies systémique et topique ou bien des antihistaminiques était provisoirement suspendue chez 10 sujets allergiques qui avaient entamé deux semaines plus tôt cette expérience. Après inhalation nasale de 4 ml d'héparine en nébulisation ou sous solution saline, chaque sujet était soumis à des doses supplémentaires de P judaïca jusqu'à apparition d'un score composé des symptômes de 6 (sur un maximum de 9 possible). Le score se basait sur l'obstruction nasale, les éternuements, la rhinorrhée et l'irritation oculaire ; confère score des symptômes dans le chapitre des résultats du traitement).

Par la suite, 10, 60 et 360 minutes plus tard, les auteurs réévaluaient les symptômes et pratiquaient un lavage nasal. Les échantillons de ce lavage étaient évalués par la mesure du taux des éosinophiles, tout comme de celles des concentrations de la protéine cationique éosinophile, un effecteur des dommages tissulaires d'origine inflammatoire. Le traitement préalable par l'héparine réduisait significativement le scores des symptômes à 10 minutes (5,5 contre 8,6 après traitement par la solution saline). Après une heure, le groupe traité par l'héparine avait un taux d'éosinophiles issus du produit de lavage nasal significativement plus bas que celui de la solution saline (33,6 % contre 52,0 %), ce qui était encore le cas après 6 heures (35,5 % contre 56,7 % ; des résultats similaires étaient observés pour la protéine cationique inflammatoire (23,0 contre 36,6 ng/ml).

Ils apportaient la preuve que l'héparine atténuait l'inflammation.

B- MECANISME D'ACTION

La réduction significative des symptômes après dix minutes seulement peut être relative à la capacité de l'héparine de prévenir la libération d'histamine à partir des mastocytes. VANCHERI a affirmé dans des revues scientifiques respiratoires que l'héparine pourrait interférer sur la stimulation de la sécrétion des médiateurs des mastocytes par blocage de la libération interne de calcium. Par la suite, l'héparine pourrait réduire le recrutement des éosinophiles à travers deux mécanismes :

➊En empêchant la libération des médiateurs des mastocytes, l'héparine peut indirectement exercer un rétrocontrôle négatif l'adhésion des molécules sur les cellules endothéliales, limitant de ce fait la migration des éosinophiles dans la muqueuse nasale ;

➋En outre, l'héparine fortement anionique pourrait inactiver le facteur d'activation des plaquettes, une protéine cationique dotée d'une activité chimiotactique puissante équivalente chez les humains à celle de la protéine cationique inflammatoire.

C- ETUDES PRELIMINAIRES PROMETTEUSES

- L'héparine en administration intranasale atténue la réponse nasale à un allergène chez les sujets présentant une rhinite atopique. Elle est bien tolérée et aucun effet secondaire inquiétant n'a jusqu'alors été observé. Cependant, d'autres études sont nécessaires afin d'expliquer complètement les mécanismes de production d'une réponse anti-

inflammatoire de l'héparine. Ceci permettrait sans aucun doute d'optimiser son usage en cas de pathologies allergiques, y compris la rhinite et l'asthme.

- D'autres études ont également montré que de l'héparine en inhalation nasale atténuait la réponse des voies aériennes à des allergènes, à l'exercice à la provocation bronchique AMP dépendante, certainement à travers une inhibition de l'activation des mastocytes. Le but de cette étude est d'apporter des preuves de l'inhibition in vivo de l'activation des cellules mastocytaires humaines par de l'héparine d'après un mode non invasif. 9 sujets atopiques et 6 non atopiques ont reçu un placebo ou de l'héparine sodique non fractionnée (5000 UI/ml) 15 minutes avant une provocation nasale AMP lors d'une étude à double aveugle avec crossover. Les lavages nasaux ont été récoltés chez ces sujets 3,5, 15 et 30 minutes après contact avec l'allergène et les concentrations d'histamine et de tryptase au niveau du produit de lavage nasal étaient mesurées. Résultats : la provocation nasale AMP dépendante des éternuements était considérable et induisait une augmentation transitoire de la libération d'histamine et de tryptase, avec le pic des valeurs enregistré 3 à 5 minutes après contact, ceci chez tous les sujets atopiques. Comparativement au placebo, l'héparine en inhalation nasale a significativement atténué la libération d'histamine et de tryptase induite par le contact avec l'allergène AMP (p respectifs de 0,012 et 0,004). En outre, les éternuements induits par l'allergène étaient aussi inhibés par le traitement préalable par de l'héparine (p = 0,016). Chez les sujets non atopiques, l'AMP n'a pas induit une augmentation

significative de l'histamine et de la tryptase, que ce soit après traitement par le placebo ou par héparine. En conclusion, ces données suggèrent que les provocations nasale et bronchique AMP induisent une libération des médiateurs des mastocytes par un mécanisme similaire. En outre, les données sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'héparine en inhalation nasale joue un rôle protecteur important contre la provocations AMP en inhibant la libération des médiateurs de l'activation des mastocytes.

D- ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

De nombreuses associations des classes thérapeutiques évoquées ci-dessus sont disponibles sur le marché. A côté de l'association décongestionnant + antihistaminique déjà évoquée, il en existe d'autres combinant notamment :

- un antihistaminique et un anti-leucotriène ;
- un vasoconstricteur et un corticoïde ;
- un vasoconstricteur et un antibiotique.

Ces associations sont dictées par la recherche à la fois d'une efficacité maximale et d'un délai et d'une durée d'action qui soient optimales.

X- AUTRES PREPARATIONS MEDICALES UTILISEES EN RHINOLOGIE

A- ACIDE N-ACETYL-ASPARTYL GLUTAMIQUE (Rhinaxia®) [253]

1. Formes et présentations

Solution nasale : flacons pulvérisateurs de 13 ml et de 26 ml munis d'une pompe

2. Composition

	P flacon	
	De 13 ml	De 26 ml
Acide N-acétyl-aspartyl glutamique sel de magnésium	0,78 g	1,56 g

TABLEAU XI : présentation de l'acide N-acétyl-aspartyl glutamique

- Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique qsp pH 6,8, eau purifiée. Conservateur : chlorure de benzalkonium.
- Un flacon de 13 ml assure en moyenne 185 pulvérisations, soit environ 9 jours de traitement.

3. Indications

- Rhinite d'origine allergique.

4. Posologie et mode d’administration

- 2 pulvérisations dans chaque narine 5 fois par jour.

5. Précautions d’emploi

Grossesse : comme pour tout médicament et bien qu'aucun effet embryotoxique ou tératogène n'ait été signalé lors des expérimentations animales, il est déconseillé d'employer l’acide N-acétyl-aspartyl glutamique durant les 3 premiers mois de la gestation.

6. Effets indésirables

L’acide N-acétyl-aspartyl glutamique est généralement bien toléré. Aucun effet secondaire significatif n'a été observé. En début de traitement, une irritation occasionnelle et passagère de la muqueuse nasale peut survenir au moment de l'application. Cet effet est passager et n'a pas d'influence sur l'efficacité thérapeutique du produit.

7. Pharmacodynamie

- L’acide N-acétyl-aspartyl glutamique inhibe la dégranulation des mastocytes de la muqueuse nasale. Ces mastocytes sont à l'origine de la libération de médiateurs chimiques de l'inflammation responsable des symptômes de l'allergie.
- L’acide N-acétyl-aspartyl glutamique bloque l'activation du

complément, médiateur qui exerce un rôle d'amplification des phénomènes inflammatoires et d'histaminolibération.

8. Conditions particulières de conservation

Après ouverture : doit être utilisé dans les 30 jours.

B- SOLUTIONS SALINES

Les solutions salines à usage nasal local sont des préparations destinées à plusieurs fonctions :

- constitue le traitement de premier recours pour soulager les symptômes de congestion nasale chez la femme enceinte ou qui allaite et pour le nourrisson.
- ramollissement des croûtes comme il en existe très souvent lors des pathologies rhinitiques chroniques
- humidification de la muqueuse
- dans le même ordre d'idées prévention de l'assèchement de la muqueuse en vue de retarder autant que faire son atrophie.

Plusieurs préparations sont disponibles sur le marché. En pratique courante, cette utilisation des solutions salines nasales est avant tout caractérisée par une absence totale de codification quant à ses modalités. On cite néanmoins :

- Les solutions salines normales ;
- Les solutions salines de bicarbonates de sodium ;
- Les solutions de borate de sodium double ;

- et enfin les solutions de chlorure de sodium en eau plate.

Par ailleurs, il n'est pas rare que dans la recherche d'un effet antibactérien et antiseptique local (but curatif avec élimination des décharges purulentes et de la colonisation bactérienne), des solutions à base d'antibiotiques soient utilisées. L'une des solutions les plus couramment employées en cas de rhinite chronique est une solution de 80 ml de gentamycine dans un litre de solution saline.

D'autres moyens sont à portée du praticien pour lutter contre la sécheresse des parois nasales. Ces moyens anti-évaporation peuvent consister en différents agents :

- glycérine ;
- huile minérale ;
- mélange menthol + paraffine.

Enfin, l'application locale de pilocarpine ou d'atropine peut faire partie des procédures d'hydratation de la cavité nasale.

C- CRENOTHERAPIE [247]

La crénothérapie en oto-rhino-laryngologie (ORL) est une très ancienne thérapeutique dont l'efficacité sur les voies aériennes supérieures est reconnue depuis longtemps, non seulement en pathologie infectieuse ORL, mais aussi en pathologie allergique ORL.

Les travaux expérimentaux montrent que le principe actif principal des eaux thermales utilisées en ORL est le soufre en infectiologie et l'arsenic en allergologie. Mais d'autres facteurs sont aussi en cause (silice, oligoéléments, etc).
En France, les soins thermaux sont en partie ou totalement remboursés par la Sécurité sociale, ce qui n'est pas encore le cas au Maroc. Si toutes les statistiques montrent l'efficacité de la crénothérapie en ORL, des essais cliniques selon des méthodologies modernes scientifiquement établies sont, actuellement, possibles et permettront de lever le caractère parfois empirique de cette thérapie ancienne mais qui reste encore la clef de voûte de la stratégie thérapeutique, permettant de résoudre des problèmes infectieux ou allergiques ORL difficiles.

1. Définition

Etymologie « crénothérapie » : grec krênê (source) et therapeia (soins).
Traitement par les eaux thermales - Cure thermale.
Tous ces termes peuvent être considérés comme des synonymes et définissent une seule et même chose : l'utilisation sur le lieu de leur émergence du sol (le griffon) des eaux naturelles dites « eaux minérales » qui permettent, du fait de leurs caractéristiques physicochimiques, de réaliser un traitement de certaines affections oto-rhino-laryngologiques (ORL), en général chroniques, infectieuses ou allergiques.

2. Pratiques thermales en rhinologie : pratiques courantes

↳*Pratiques rhinologiques à action locale*

– Lavages de nez à la pipette : apprendre à se laver le nez, quel que soit l'âge, est certainement une action éducative, dépendant du médecin comme du personnel de cure et d'une importance considérable pour la suite du traitement, surtout chez les enfants qui ne savent pas ou savent mal se moucher. Libérer ainsi les fosses nasales est essentiel pour que les autres pratiques thermales soient efficaces.

–L'irrigation nasale est réalisée par une canule nasale branchée sur un flacon d'eau thermale pour permettre un « grand lavage » des fosses nasales (surtout en cas de suppuration).

–La douche rétronasale à la canule de Moure.

–Le gargarisme agit sur la muqueuse de l'oropharynx et n'est pas toujours facile à réaliser s'il existe un important réflexe nauséeux.

–Le humage est une inhalation de vapeurs et de gaz réalisant un humage-nébulisation constitué de fines gouttelettes d'eau thermale qui se déposent sur la muqueuse respiratoire depuis les fosses nasales jusqu'aux bronches.

–Les aérosols : on utilise actuellement des aérosols pneumatiques émettant des microparticules de 3 à 10µm qui se déposent sur la muqueuse respiratoire de l'arbre aérien, depuis les fosses nasales jusqu'aux alvéoles. Les aérosols soniques, par l'action d'infrasons, qui augmentent le mouvement des particules facilitent leur pénétration dans les sinus [246]. Les aérosols manosoniques ajoutent au dispositif

précédent un circuit de compression permettant l'insufflation des trompes d'Eustache.

–La kinésithérapie respiratoire : indispensable à la prise en charge des pathologies broncho-pulmonaires souvent associées aux pathologies ORL.

➷ ***Pratiques thermales médicales particulières***

Le lavage des sinus par la méthode de Proëtz, dite « méthode de déplacement ». L'aspiration élimine les sécrétions stagnant dans les sinus alors que l'eau thermale y pénètre et agit ainsi sur la muqueuse. C'est une manière simple de faire pénétrer l'eau thermale dans les sinus. En France, le maximum de séances remboursables par la Sécurité sociale est de dix pour une cure.

3. Contre-indications de la cure thermale

Il est des contre-indications générales et formelles à la crénothérapie : toutes les grandes insuffisances viscérales (cardiaque, hépatique, rénale, sanguine, pulmonaire) ; le cancer, la tuberculose évolutive, l'infarctus du myocarde récent, l'hypertension artérielle compliquée d'accidents vasculaires ; les états cachectiques et la sénilité avancée, le syndrome de l'immunodéficience acquise (sida). Doivent faire différer la date de la cure les maladies infectieuses, les affections aiguës, dont les affections allergiques ; notamment, on tient compte du calendrier pollinique et de son décalage suivant l'altitude, afin d'éviter l'exposition des enfants, en particulier, à une stimulation allergique.

Il est admis qu'il est difficile de faire suivre correctement une cure chez un enfant de moins de 3 ans et demi. Pour réaliser des cures thermales en postopératoire chez les patients ayant subi des interventions chirurgicales, ORL notamment, rhinosinusiennes pour des pathologies infectieuses ou tumorales, ou après chirurgie otologique, il convient d'attendre au moins 1 mois et demi à 2 mois après l'opération pour ne pas risquer de déclencher des saignements.

Bien entendu, si une allergie au soufre ou à l'arsenic est connue, la cure est contre-indiquée.

En règle générale, bien des médecins pensent que la cure thermale est une thérapeutique anodine. L'expérience montre qu'il n'en est rien. Les crises thermales, par exemple, sont des manifestations paradoxales survenant au cours d'une cure, sous la forme de signes généraux (asthénie, malaise général, contractures, etc) et de manifestations focales. En dehors de cette classique crise thermale, on constate parfois l'apparition d'asthénie importante, physique et psychique, avec anorexie et perte de poids. Cela démontre qu'il faut parfois être prudent dans les pratiques thermales, chez les très jeunes enfants, mais, surtout à l'autre extrémité des âges, chez les personnes âgées.

D- MENTHOL A ADMINISTRATION NASALE [83, 84, 227]

1. Présentation, mode d’action et effets thérapeutiques

Le menthol est souvent utilisé dans de nombreuses contrées du monde en application nasale locale lors de rhinites ou autres périodes de refroidissement.

• Cet usage est justifié par le soulagement subjectif de la congestion qu’il génère, sans pour qu’il y ait un effet décongestionnant certain [227]

• L’action du menthol TK se réalise par une stimulation des pompes calciques des nerfs sensoriels.

• Le délai d’action est immédiat.

2. Effets secondaires, précautions d’emploi et contre-indications

• Le principal effet secondaire susceptible d’être observé après usage par voie intranasale de menthol TK est représenté par la sensibilité au produit se traduisant par une dermatite de contact.

• Les précautions d’emploi sont relatives à l’administration chez les enfants, où peuvent être observés un collapsus ou une apnée après application locale nasale. [83, 84, 227].

• Une réaction d’hypersensibilité représente la principale contre-indication au recours au menthol [83].

E- FUROSEMIDE

Du furosémide peut être administré par voie nasale dans la cadre de la prévention des récidives de polyposes naso-sinusiennes. Les détails des modalités de prescription et de la surveillance des effets sont cependant très peu disponibles au niveau de la littérature.

BELLUSSI et coll. ont démontré lors d'un essai clinique avec cas témoins que le furosémide par voie intranasale était efficace en vue de la prévention des récidives de polypose naso-sinusienne après traitement chirurgical, retrouvant des taux de récidives de 10 % dans le groupe traité contre 26,5 % dans le groupe contrôle ; ceci 6 années après l'opération [18].

CONCLUSION DE L'ANALYSE DES FAMILLES MEDICAMENTEUSES UTILISEES EN RHINOLOGIE

Nous pouvons affirmer que les derniers progrès de la thérapeutique antihistaminique concernent le développement de produits peu sédatifs et les préparations topiques. Les corticoïdes par voie nasale demeurent à ce jour la base du traitement de toutes les rhinites et même de la polypose nasale, mais quelques inquiétudes relatives à des effets secondaires systémiques sont venues tempérer l'enthousiasme de départ. Les anticholinergiques sont un outil de plus en plus utilisé en vue du contrôle de la rhinorrhée dans ces conditions. Le rôle des modificateurs des leucotriènes lors de la prise en charge de l'allergie nasale n'est pas encore définitivement établi. La place de l'héparine reste encore à déterminer, tout comme les recherches se poursuivent quant à la

combinaison idéale de la prise en charge optimale des patients souffrant de rhinite allergique. A l'heure actuelle, chaque sujet qui en souffre est un cas unique.**[176]**.

XI- PRINCIPAUX MEDICAMENTS ADMINISTRES PAR VOIE NASALE DISPONIBLES AU MAROC

➭ ***CORTICOIDES :***

- Dipropionate de beclomethasone : Beclo-rhino®, Beconase*;
- Propionate de fluticasone: Flixonase®;
- Acétonide de triamcinolone: Nasacort®;
- Flunisolide: Nasalide®;
- Budenoside : Rhinocort®;
- Furoate de mometasone: Nasonex®

➭ ***ANTIHISTAMINIQUES :***

- Azelastine: Allergodil®

➭ ***ANTICHOLINERGIQUE***

- Bromure d'ipratropium : Atrovent®

➭ ***CROMONES***

- Cromoglycate de sodium : Lumusol.

➭ ***ACIDE N-ACETYL-ASPARTIL GLUTAMIQUE***

Rhinaaxia®

↳ *SOLUTIONS DE LAVAGE NASAL*

- Stérimar®;
- Humer®;
- Chlorure de sodium Gilbert®;
- Prorhinel®.

↳ *ANTIBACTERIENS (solutions nasales)*

- Soufrane®; Isofra®.
- Locabiotal®;
- Argicilline®;
- Bactroban®;
- Desomedine®;
- Humex fournier®;
- Necyrane®;
- Nostril®;
- Pharmacilline®;
- Rhinaspir®;
- Rhinedrine®;
- Rhinotrophyl®;

↳ *ANTIBACTERIENS ET ESSENCES VEGETALES*

- Balsamorhinol®;
- Euranol®;
- Huile goménolée®;
- Mucorhine®;

- Nazinette du Dr Gilbert®;
- Vaseline goménolée.

➩ *ANTIBACTERIENS + AUTRES SUBSTANCES*

- Biocidan®;
- Prorhinel®.

➩ *VASOCONSTRICTEURS*

- Oxymetazoline : Aturgyl® 0,05 %, Déturgylone®;
- Ephédrine : Biphédrine® aqueuse (0,41%);
- Ephédrine chlorydrate: Rhinamide®, Rhino-sulfuryl®.

➩ *VASOCONSTRICTEUR + CORTICOIDE*

- Dérinox®;
- Déturgylone®.

➩ *VASOCONSTRICTEUR + ANTIBIOTIQUE*

Humoxal®

➩ *VASOCONSTRICTEUR + ANTISEPTIQUE + MUCOLYTIQUE*

Rhinofluimucil®

COMPARAISON DES TRAITEMENTS PAR VOIES NASALE ET SYSTEMIQUE EN RHINOLOGIE

La comparaison ci-dessous est le fruit d'un travail de synthèse de la littérature publié en 2005 par Mygind. Pour ce faire, l'auteur s'est basé sur un certain nombre de références qui figurent par ailleurs au début du chapitre **[35, 37, 204, 208, 215, 289].**

I- AVANTAGES ET NECESSITE DU TRAITEMENT LOCAL EN RHINOLOGIE

➯ Traitement local d'une pathologie confinée au nez

La rhinite est confinée au nez, qui est un organe de petite taille. La surface de la muqueuse nasale est de 200 cm² avec une épaisseur moyenne de la muqueuse nasale de l'ordre de 3 mm, le volume de tissu malade en cas de rhinite est d'environ 60 cm3 et son poids de 60 g, ce qui représente 0,1 % du poids corporel total. Lorsque cette petite quantité de tissu malade peut être atteinte par un traitement local, ceci est de principe et logiquement préférable à la voie systémique, qui se distribue à plus de 60 kg de tissu complètement normal. La véracité de ce principe a été illustrée il y a quelques années déjà lorsqu'il s'est avéré que les antihistaminiques oraux, la terfénadine et l'astémizole pouvaient induire des effets secondaires cardiaques sérieux voire le décès lorsqu'ils étaient utilisés en même temps que le kétoconazole par exemple. Cette découverte a été faite après que la terfénadine ait été l'antihistaminique le plus vendu dans le monde durant de nombreuses années, avec une sécurité d'emploi supposée sans reproches [204].

➷ Traitement local au long cours afin de minimiser les effets secondaires

Les autres paramètres de la nécessité d'un traitement local en rhinologie relèvent des inconvénients du traitement par voie générale :

- En ce qui concerne les corticoïdes, lorsqu'un traitement continu est indiqué, l'on ne pourra y recourir à cause de ses effets secondaires bien connus. L'on ne pourra alors procéder qu'à un traitement de courte durée de 2 à 3 semaines, susceptible de générer très peu d'effets secondaires.
- Pour les antihistaminiques, comme cela est mentionné plus haut, il est en principe plus correct de limiter les actions et effets secondaires du traitement au tissu malade, bien que l'expérience pratique et un grand nombre d'études contrôlées aient démontré la sécurité d'emploi et la bonne tolérance des antihistaminiques de seconde génération.
- En outre, un délai d'action relativement long est un inconvénient notable pour la voie orale comparativement au traitement local sur une base de nécessité de traitement.
- Quant aux antagonistes des leucotriènes, ces préparations orales ont un effet marginal sur la rhinite allergique. Leur place thérapeutique n'est pas encore clairement définie et est probablement très limitée. L'on doute même qu'ils soient en mesure d'offrir une action supérieure à celle des antihistaminiques ou des corticoïdes.
- Les vasoconstricteurs sont souvent utilisés concomitamment à un antihistaminique par voie orale aux USA. Ils sont rarement prescrits en Europe à cause de leur mauvais index thérapeutique et du risque d'effets secondaires potentiels.

↳ Le traitement local apporte les preuves de son efficacité

Les avantages du traitement du local en rhinologie sont certains, comme sont venus l'attester de nombreux auteurs lors d'études cliniques contrôlées [38, 39, 41, 203, 301, 309, 310]. Ces bienfaits de la thérapie locale sont ainsi reconnus pour chacune des classes thérapeutiques que nous avons citées.

↳ Le traitement systémique apporte les preuves de ses effets secondaires

Les effets secondaires des corticoïdes systémiques sont bien connus. Plus de 100 études avec contrôle placebo peuvent attester de la grande efficacité du traitement local et de sa sécurité d'emploi (aucun cas de décès rapporté) lors du traitement de la rhinite allergique. Bien que des études comparatives avec contrôle soient peu nombreuses, elles ont cependant indiqué qu' un traitement local est au moins aussi efficace que celui par des doses systémiques de 7,5 mg de prednisolone. L'avantage du recours à un traitement local à la place d'une administration par voie systémique est de ce fait évident en ce qui concerne les corticoïdes.

↳ Le traitement local tient la comparaison

Un certain nombre d'études comparatives ont montré que le traitement local par les antihistaminiques était aussi efficace que l'administration orale. Un début d'action très rapide représente un avantage certain dans le cas du traitement local. De plus, aucun rapport n'a fait allusion à d'éventuels effets systémiques [204, 215, 289].

- En cas de démangeaisons oculaires associées, le recours à des antihistaminiques locaux comporte l'avantage définitif du délai d'action qui est de quelques minutes seulement. Par contre, le délai d'action en cas d'administration par voie orale est d'une heure, période durant laquelle le patient n'arrêtera pas de se frotter les yeux, augmentant par là même l'éventualité d'une irritation.

- L'effet d'un vasoconstricteur topique débute dans les minutes qui suivent son administration tandis qu'une heure est nécessaire en cas d'administration orale. En outre, l'effet décongestionnant est plus prononcé en cas de recours à un vasoconstricteur nasal comparativement à une administration par voie orale du produit. De plus, un vasoconstricteur oral va agir sur tous les vaisseaux sanguins au niveau de l'organisme, aura un index thérapeutique très bas au regard des effets secondaires systémiques qu'il est susceptible d'engendrer et il existe de ce fait un grand nombre de contre-indications pour cette administration orale.

- Lorsque la rhinorrhée aqueuse devient le problème à résoudre, le recours par voie nasale à du bromure d'ipratropium, qui est un anticholinergique, peut significativement réduire les symptômes dans les 30 minutes. D'un autre côté, l'administration par voie systémique de cet agent thérapeutique sera responsable d'effets secondaires intolérables tels qu'une sécheresse buccale prononcée. Pour cette raison, l'usage systémique des anticholinergiques n'est pas indiqué pour le traitement de la rhinorrhée. Un nez qui coule est préférable à une sécheresse buccale prononcée et durable [35, 289].

II- INCONVENIENTS DE LA VOIE NASALE

Il existe toutefois un certain nombre d'inconvénients du traitement nasal local. Ceux-ci sont relatifs à la distribution intranasale du médicament, à l'éventuel potentiel irritatif des excipients notamment le chlorure de benzalkonium, aux effets secondaires locaux de ce traitement (irritations, possibilités de saignement transitoires). Certaines situations spécifiques requièrent également une compliance élevée du patient. Enfin, des limites du traitement nasal en termes d'accès aux récepteurs cibles pourraient être dues aux symptômes d'obstruction, de rhinorrhées ou d'éternuements [204, 208].

⇘ Distribution intranasale du médicament

Un certain nombre d'études ont montré que la distribution nasale du médicament n'était pas optimale. Seulement 20 % des aérosols pressurisés et 50 % des solutions d'inhalation fournies sous forme de spray ou de poudre vont atteindre leur cible étant intactes, à savoir la muqueuse ciliée. En outre, il n'y a aucune raison qui puisse permettre de penser que le médicament par voie intranasale va atteindre le complexe ostéo-méatal, qui est le point d'origine des polypes et est de ce fait d'une importance capitale pour le développement de la maladie au niveau des sinus paranasaux. De plus, les médicaments par voie nasale ne vont pas atteindre les sinus paranasaux [37, 204, 289].

➢ Irritabilité due aux additifs

Il est nécessaire d'ajouter certains excipients de préservation pour les sprays aqueux, qui peuvent générer une irritation nasale immédiate. Ce symptôme, qui est en partie dû à une hyperréactivité induite par la rhinite, va diminuer avec le temps au fur et à mesure que le corticoïde sera utilisé. Cependant, l'additif de préservation habituellement utilisé au niveau des antibiotiques, à savoir le chlorure de benzalkonium, est cytotoxique, et des études in vitro ont montré que ce dernier altérait la motilité ciliaire. Néanmoins, la significativité clinique de cet effet secondaire n'a pas encore été rapportée lors d'études in vivo [204].

➢ Effets secondaires locaux

Les corticoïdes administrés par voie nasale locale sont habituellement responsables de saignements et dans de rares circonstances, peuvent causer une perforation septale. L'usage prolongé de vasoconstricteurs par voie nasale implique le risque de développement d'une rhinite médicamenteuse, non observé avec le traitement oral. Le bromure d'ipratropium par voie nasale peut être responsable d'une sensation déplaisante de sécheresse nasale.

➢ Pathologie nasale, symptômes de la rhinite et efficacité des médicaments

Lorsqu'une médication par voie nasale est entreprise au niveau d'un nez sujet à des éternuements, une rhinorrhée et une obstruction nasale, il est raisonnable de penser que le médicament pourrait ne pas parvenir à tous

les récepteurs cibles et que le traitement pourrait de ce fait voir son efficacité réduite. Cette question d'une importance certaine n'a toutefois pas suffisamment été l'objet d'études contrôlées. Il manque cruellement d'études sur les effets de ce type de médicament sur les éternuements, tandis qu'une étude a montré que la présence de rhinorrhée ne réduisait pas l'efficacité des antihistaminiques administrés par voie nasale [204].

↳ En cas d'obstruction nasale sévère

De toute évidence, une médication nasale ne peut être administrée au niveau d'un nez ou d'une narine complètement obstrué(e). Cependant, une étude a montré qu'un traitement préalable par les corticoïdes systémiques, qui va désobstruer le nez, peut significativement augmenter la réponse ultérieure aux corticoïdes par voie nasale lors de la rhinite perpétuelle [204].

↳ Compliance du patient

Lorsqu'un patient présente une symptomatologie oculaire, nasale et même des voies aériennes inférieures, il est plus facile de traiter tous les symptômes par un seul traitement, c'est-à-dire, un comprimé pris une fois par jour. Dès lors, le traitement oral pourrait être d'une meilleure compliance pour le patient que celui nasal. Les grandes entreprises pharmaceutiques sont en faveur de cet état des choses. Cependant, la différence très marquée entre les utilisations des voies orale et nasale entre les pays démontre que les informations et recommandations du médecin sont importantes pour le choix du traitement approprié par

le patient. Probablement, des informations relatives aux avantages du traitement nasal local, qui procurent un soulagement prompt avec peu ou pas d'effets secondaires systémiques, vont augmenter le recours à ce type de traitement.

Il existe alors quelques situations où le traitement par voie systémique gardera des indications de première intention :

Des expériences cliniques indiquent que lorsque le nez est sévèrement obstrué, un traitement de courte durée par les corticoïdes systémiques est souvent indiqué. Celui-ci est aussi considérablement plus efficace que le traitement local quand l'on tient compte de du sens de l'odorat en cas de polypose nasale.

Plusieurs patients préfèrent recourir aux antihistaminiques par voie orale de seconde génération, non pas seulement parce qu'ils sont dénués d'effets secondaires sédatifs, mais aussi pour leur longue durée d'action. Il est également plus facile de traiter des symptômes oculaires et nasaux concomitants en ayant recours à un seul comprimé pris le matin.

En principe, cela représente un avantage qu'une préparation orale de vasoconstricteurs puisse atteindre toutes les parties de la muqueuse nasale, les sinus paranasaux et l'oreille moyenne. Cependant, des rapports sur le traitement de sinusites et d'otites moyennes ne montrent guère un effet significatif dans ces conditions [204, 215].

✎ Pharmacocinétique

Tandis que la pharmacocinétique des traitements systémiques est étudiée en détail et est bien décrite au niveau des livres médicaux, ceci n'est pas le cas pour le traitement local. Il existe quelques études seulement de la distribution des médicaments après administration nasale à cause de la clairance mucociliaire et des différences de l'absorption à partir du nez ou de l'intestin [204].

- Il est prouvé que les corticoïdes, les antihistaminiques, les vasoconstricteurs et le bromure d'ipratropium modernes sont efficaces par voie locale. A doses thérapeutiques, ces médicaments ne montrent aucun signe d'effet secondaire systémique, bien qu'une infime part puisse être absorbée.

- D'aucuns disent que les corticoïdes modernes ont une très faible biodisponibilité, mais il est difficile d'expliquer comment un composé peut atteindre les récepteurs aux corticoïdes intracellulaires, sans être absorbé. Il n'existe aucun signe de métabolisme local ou encore de désactivation de composé quel qu'il soit.

✎ Pharmacodynamie

L'on pense généralement que le mode d'action des corticoïdes anti-inflammatoires est connu mais le type exact et la localisation précise des cellules cibles sont très peu définis. Seraient-ce les cellules de Langerhans, les lymphocytes T ou bien les deux ? les autres types cellulaires participent-ils à cette action ? apparemment, les corticoïdes n'ont aucun effet sur les mastocytes. En outre, les corticoïdes ne sont pas

efficaces dans des pathologies telles que le rhume des foins, qui est caractérisé par une inflammation à prédominance neutrophile. L'on ne sait pas encore exactement si la cible principale du traitement est l'épithélium de surface de la sous muqueuse, qui est atteint par des concentrations médicamenteuses très différentes lors des traitements locaux et par voie générale.

Les récepteurs H1 de l'histamine sont retrouvés au niveau des vaisseaux sanguins de la muqueuse nasale, mais les antihistaminiques ont un effet mitigé sur l'obstruction nasale. Apparemment, les récepteurs H1 de l'histamine situés au niveau des terminaisons nerveuses épithéliales sont responsables de l'action marquée sur les démangeaisons, les éternuements et la rhinorrhée. Les glandes sous muqueuses et les cellules en gobelets ne possèdent pas de récepteurs histaminiques H1.

En ce qui concerne les antagonistes aux leucotriènes, une stimulation nasale par les leucotriènes n'induit pas d'éternuement ou de démangeaisons, indiquant l'absence de récepteurs nerveux aux leucotriènes. D'un autre côté, une stimulation par les leucotriènes a un léger effet seulement sur les vaisseaux sanguins des cavités nasales et il est bien reconnu que les leucotriènes, qui sont des sécrétagogues, ont un effet sur les glandes sous muqueuses au niveau des voies aériennes.

L'effet décongestionnant des vasoconstricteurs est du à la stimulation des récepteurs adrénergiques sur la capacité vasculaire. Probablement, un effet similaire sur les artères et les artérioles est la cause de la rhinite médicamenteuse.

Le bromure d'ipratopium induit un effet sur la rhinorrhée aqueuse mais pas sur une sécrétion de mucus visqueux. Ceci peut être en partie dû à l'absence de récepteurs cholinergiques au niveau des cellules en gobelets et à leur présence dans les glandes sous muqueuses. L'on ne sait pas exactement si l'effet le plus important est sur les quelques glandes séreuses antérieures ou sur les nombreuses glandes muqueuses de la cavité nasale. Un aspect en faveur des glandes séreuses antérieures est relatif à la notion selon laquelle les sécrétions aqueuses sont principalement produites au niveau de la région antérieure du nez et que le bromure d'ipratopium n'a aucun effet sur la sécrétion de mucus au niveau des voies aériennes inférieures [35, 37, 204, 208, 289].

Conclusion

Lors de la rhinite et même de la polypose nasale, la membrane muqueuse malade est de petite taille et est facilement accessible au traitement local. Ceci est, en principe, préférable au traitement systémique à cause des effets médicamenteux locaux et des risques dus aux effets secondaires, qui seront confinés au tissu malade. Cependant, il existe un certain nombre d'inconvénients du traitement local, ce qui requiert de bonnes informations et instructions de la part du praticien. Les résultats commerciaux montrent que de plusieurs patients préfèrent la voie orale. La pharmacocinétique des agents pris par voie orale est bien étudiée, ceci qui n'est pas le cas pour les préparations locales. En outre, les connaissances de la pharmacodynamie des préparations locales sont très peu maîtrisées.

Les patients consultent en rhinologie ou sollicitent un traitement local dans cette sphère parce qu'ils souhaitent la sédation rapide d'un certain nombre de symptômes gênants qu'ils présentent. Ainsi, avant d'entamer une étude spécifique des pathologies les plus courantes en rhinologie susceptibles d'être l'objet d'un traitement local, nous allons passer en revue les dits symptômes ou syndromes [204].

PRINCIPAUX SYNDROMES ET SYMPTOMES OBSERVES EN RHINOLOGIE

Un aperçu sur les symptômes et syndromes les plus fréquents en rhinologie est utile à nos yeux lors de cette étude, étant donnée l'importance de la compréhension de la physiopathologie de ces derniers pour la maîtrise des traitements et de leurs indications. Nous avons analysé dans ce cadre les phénomènes d'hyperréactivité, de congestion et d'obstruction nasale, ainsi que l'épistaxis, très fréquents en pratique courante.

I- HYPERREACTIVITE NASALE [233]

L'hyperréactivité nasale est la traduction clinique de phénomènes, spécifiques ou non, affectant la muqueuse nasale. Elle résume la symptomatologie des rhinites chroniques quelle que soit leur étiologie, allergique ou non allergique. Les symptômes cliniques de l'hyperréactivité nasale sont représentés par les signes de la triade classique, évoluant par crises : obstruction nasale, rhinorrhée, éternuements. Si elle ne présente aucune spécificité sur le plan clinique, il existe différents mécanismes physiopathologiques faisant intervenir ou non des phénomènes inflammatoires de la muqueuse nasale. Elle peut donc être rencontrée chez des patients répondant à des entités nosologiques diverses allant de la rhinite inflammatoire allergique aux rhinopathies non inflammatoires d'étiologie inconnue.

Le terme a été choisi par analogie avec l'hyperréactivité bronchique, ce qui souligne la notion d'unité de l'appareil respiratoire dans sa continuité naso-sinuso-trachéobronchique. On entend par hyperréactivité nasale l'aptitude de la muqueuse nasale à réagir anormalement à différents

stimuli physiques, chimiques ou pharmacologiques. La muqueuse nasale dispose d'un équipement mécanique, biochimique, cellulaire et immunologique qui s'oppose normalement aux différents agents agresseurs. Dans l'hyperréactivité nasale, il existe un abaissement du seuil des réactions de la muqueuse nasale. Il n'y a toutefois pas de mesure standardisée de la réactivité nasale. L'exemple type de l'hyperréactivité nasale spécifique est l'allergie, mais d'autres agents peuvent être responsables d'une hyperréactivité nasale de type non spécifique. Quel que soit le stimulus, les symptômes cliniques de l'hyperréactivité nasale sont représentés par les signes de la triade classique, évoluant par crises : obstruction nasale, rhinorrhée, éternuements. À cette triade classique s'ajoutent le prurit nasal, palatin ou oculaire, les céphalées, les troubles de l'olfaction. Si aucun élément tiré de l'examen clinique n'est spécifique du syndrome d'hyperréactivité nasale, différentes techniques, plus ou moins complexes, ont été développées pour étudier la réponse nasale (tant sur le versant obstructif que sécrétoire) à des stimuli variés. Sur le plan étiologique, l'hyperréactivité nasale accompagne, à des degrés divers, l'ensemble des rhinites chroniques, allergiques ou non.

▪ Physiopathologie

Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer l'hyperréactivité nasale :

– augmentation de la perméabilité épithéliale facilitant la stimulation des fibres nerveuses sensitives périvasculaires et périglandulaires ;

– augmentation du seuil de sensibilité des terminaisons nerveuses périphériques sensitives ; les prostaglandines (PG) et les leucotriènes facilitent cette stimulation [11] ;
– modification de la réponse vasculaire et glandulaire, avec réponse sécrétoire augmentée lors des tests de provocation à la métacholine chez les patients allergiques ou non [80, 285].

▪ Aspects thérapeutiques de l'hyperréactivité nasale

La prise en charge thérapeutique spécifique des différents types de rhinites chroniques allergiques ou non allergiques a été détaillée dans un autre chapitre de notre analyse. Cependant, nous allons achever cette approche de l'hyperréactivité nasale en tant que facteur intrinsèque de signes responsables de consultations fréquentes nécessitant une prise en charge qui, très souvent, a une composante à action locale nasale, par la considération de cette hyperréactivité lors de la rhinite allergique et de celle non allergique.

A- HYPERRÉACTIVITÉ NASALE ET RHINITE ALLERGIQUE

L'action des traitements anti-inflammatoires locaux, notamment des corticostéroïdes, lors des tests de provocation nasale allergénique, permet de confirmer les liens existant entre hyperréactivité nasale et inflammation allergique [201]. En effet, il a été démontré chez les patients allergiques aux acariens de la poussière de maison qu'un traitement par dipropionate de fluticasone diminuait la réponse immédiate et tardive après tests de provocation allergénique ou à

l'histamine [73]. Les corticoïdes locaux diminuent également la production de PAF et de PG [96]. L'augmentation du taux de l'IL5 après provocation allergénique est inhibée après administration de fluticasone [97]. Il semble que l'hyperréactivité nasale aggrave significativement les scores des symptômes de la rhinite obtenus par le biais des questionnaires de qualité de vie [74].

B- HYPERRÉACTIVITÉ NASALE ET RHINITE NON ALLERGIQUE

À côté des rhinites non allergiques éosinophiliques qui répondent classiquement à la corticothérapie nasale, les autres types de rhinites non allergiques sont considérés comme des pathologies non inflammatoires répondant mal à la corticothérapie locale [27, 28]. Cela suppose, dans ces cas de rhinopathies non allergiques non éosinophiliques, d'autres mécanismes encore inconnus faisant intervenir les systèmes nerveux sensitifs. L'application répétée de capsaïcine sur la muqueuse nasale diminue les symptômes chez les patients présentant une rhinite chronique non allergique [29].

II- CONGESTION NASALE [70]

La congestion nasale est un symptôme courant de la pathologie nasale liée à la rhinite, que cette dernière soit aiguë ou chronique. Nous nous sommes particulièrement intéressés à la compréhension, à l'étiologie et au traitement de la congestion nasale, qui s'oppose aux autres symptômes couramment observés en rhinologie qui sont quant eux majoritairement dus à l'action de l'histamine.

1. Congestion nasale : causes

La congestion nasale est liée à une inflammation de l'épithélium nasal et à la sécrétion de médiateurs inflammatoires responsables de la dilatation des vaisseaux sanguins du nez. Elle est un symptôme courant de la rhinite et en tant que telle et comme tous les facteurs causaux de celle-ci, à savoir les allergènes, les virus, les bactéries, et les agents décongestionnants, elle demeure un facteur causal potentiel de congestion nasale.

La congestion nasale est causée par l'œdème des vaisseaux sanguins du nez qui vont restreindre et parfois complètement obstruer les voies d'écoulement de l'air au niveau de l'une ou des deux voies nasales. L'obstruction nasale liée à cette congestion peut être distinguée de celle anatomique par administration d'un décongestionnant nasal sous forme de spray [46]. Ce dernier va entraîner une constriction des vaisseaux sanguins du nez et provoquer une ouverture des voies aériennes. Toute restriction après traitement adéquat par un décongestionnant nasal relève de ce fait d'une obstruction anatomique telle qu'une déviation du septum nasal. La sensation générale de congestion nasale est cependant due à un ensemble de facteurs, à savoir la résistance nasale au passage de l'air, des modifications plus subjectives telles que l'humeur, la congestion sinusienne, la fonction de la trompe d'Eustache, celle des récepteurs au froid situés au niveau de la muqueuse nasale [249]

2. Mécanismes de la congestion nasale

Le contrôle du bon état ou de l'œdème de tissu caverneux nasal est très peu élucidé jusqu'à nos jours. En 1975, CAUNA et CAUNA ont décrit la présence d'un coussinet veineux ou de veines régulatrices [53]. L'on pense que par la contraction des couches musculaires circulaires et longitudinales de leur paroi, les veines régulatrices régulent le drainage de ces tissus caverneux, quoiqu'il n'existe jusqu'à présent aucune information exacte relative au mécanisme de celui-ci. Une autre hypothèse repose sur l'apposition étroite des artères et des veines au niveau de la couche périostée et des canaux osseux des turbines. La dilatation de ces artères à l'intérieur des canaux osseux pourrait être responsable de la compression des veines de drainage, restreignant par la même occasion l'écoulement à partir du tissu caverneux. Cette hypothèse explique aussi la présence d'une congestion nasale liée à la réduction du tonus sympathique [82].

3. Facteurs individuels de la perception de la sensation de congestion nasale

Facteurs qui influencent la perception du patient de la congestion nasale. La résistance nasale à la circulation de l'air est principalement déterminée par la zone transversale de la région de la valve nasale, à la pointe du cornet inférieur. La perception de l'obstruction par les patients peut être influencée par la stimulation des récepteurs au froid au niveau des voies aériennes, par l'administration des menthol ou encore par

l'humeur. La congestion de lé région ethmoïdale, celle des ostia des sinus paranasaux ou de la trompe d'Eustache génèrent une perception de la congestion et de la pression qui est n'est liée à aucune modification de la résistance aux voies aériennes, comme ces derniers se trouvent à distance de la valve nasale.

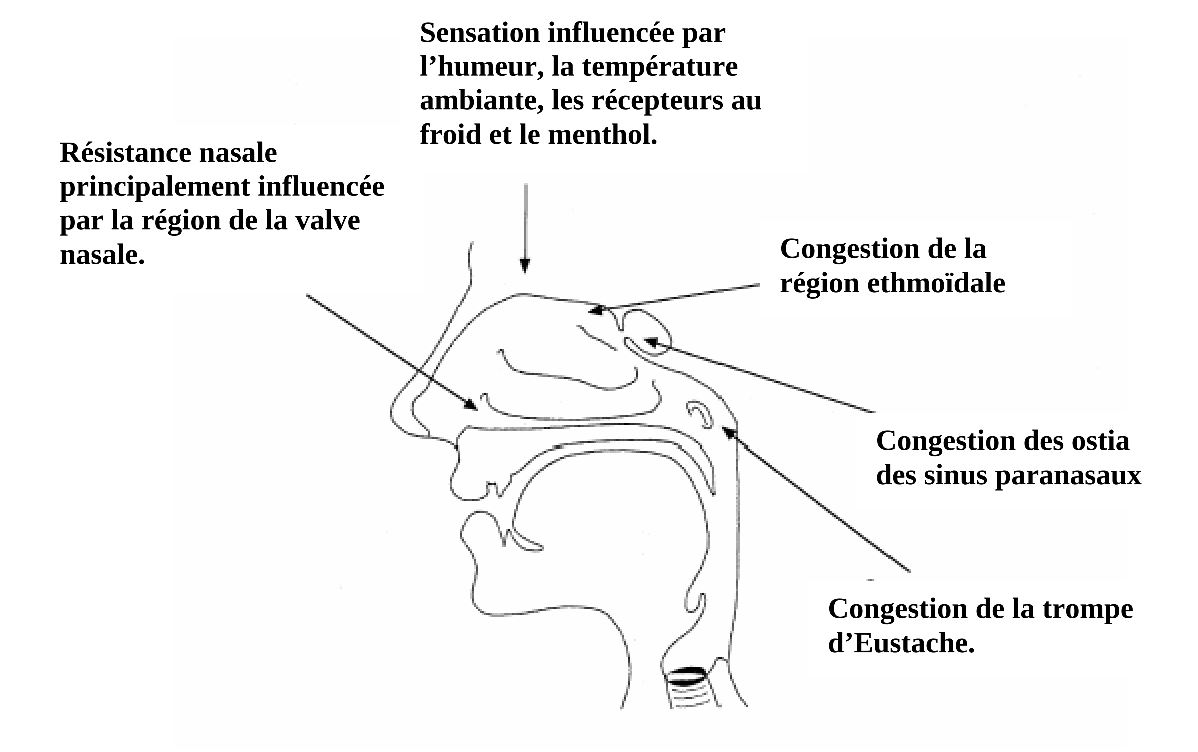


Figure 16 : facteurs influençant la perception de la congestion nasale chez un individu donné [70].

4. Cycle nasal

Le terme cycle nasal a été utilisé pour exprimer « les modifications spontanées et souvent réciproques de l'écoulement unilatéral de l'air dans les voies nasales, liées à la congestion puis la décongestion des sinus veineux nasaux » [84]. La première description physiologique rapportée à cet effet est de KAYSER en 1895 [145], bien qu'il n'ait pas utilisé le terme « cycle nasal ». Après une série d'observations directes, HEETDERKS a établi que « les turbines d'un côté du nez se remplissaient, tandis que celles de l'autre côté évacuaient les sécrétions. Lorsque le remplissage atteint son maximum dans un côté, l'autre est complètement vide, permettant l'existence de plus d'espace pour la respiration ». Il détermina que ces changements réciproques survenaient chez 70 à 80 % des individus [116], mais ceci fut remis en cause par d'autres auteurs, qui conclurent que 21 % des volontaires présentaient ce cas de figure [89]. Jusqu'à présent la signification fonctionnelle du cycle nasal chez les sujets sains ou malades demeure indéterminée, bien qu'une hypothèse intéressante selon laquelle le cycle agirait pour partitionner le réchauffement de l'air de conditionné entre les deux voies nasales. Notre compréhension des facteurs susceptibles d'influencer le cycle nasal est très limitée. On a tout d'abord estimé que l'écoulement de l'air était important dans ce cadre mais il a été démontré que chez un patient laryngectomisé, en absence d'écoulement de l'air, le phénomène de congestion et la décongestion survenait toujours [91]. L'oscillation de l'activité des centres du contrôle autonome pourrait avoir un effet sur le cycle nasal. Lors d'études animales, la stimulation hypothalamique

génération une vasoconstriction bilatérale en réponse [81]. Dans le même ordre d'idées, une stimulation électrique alternative des deux côtés du tronc cérébral provoquait des modifications réciproques du tonus sympathique des vaisseaux sanguins du nez [9].

5. Effet de la posture

Des modifications de l'écoulement de l'air dans les voies nasales liées à la posture ont été mises en évidence chez des sujets volontaires [113]. Cette réponse était souvent exagérée en cas de rhinite, où une obstruction nasale unilatérale totale peut être notée [114]. Lors du passage de la position assise à celle de supination, une augmentation de la pression veineuse de 8 mm Hg est responsable d'un effet hydrostatique passif, qui résulte à une élévation de la pression dans le tissu caverneux et par conséquent à une congestion nasale. Le second mécanisme par lequel une élévation de la résistance à l'écoulement de l'air au niveau des voies aériennes survient implique une réponse exagérée. En position de décubitus latéral recourbé, une altération du stimulus de la pression sur un côté du corps est responsable d'une modification exagérée de l'activité vasomotrice nasale [84]. Les changements de posture, de la position debout à celle de supination, affectent avec plus d'acuité le côté congestionné, probablement à cause de la baisse du tonus sympathique et de la compliance relative du tissu caverneux de ce côté du nez.

6. Facteurs de la congestion nasale

La congestion nasale relative à une allergie ou une infection, peut s'expliquer par les effets des médiateurs vasodilatateurs locaux sur les vaisseaux sanguins et les nerfs nasaux. On cite dans ce cadre l'histamine, les prostaglandines, les kinines et les leucotriènes, qui sont synthétisées localement au niveau de la muqueuse nasale. La congestion nasale et l'augmentation des résistances à l'écoulement de l'air, après exposition à un allergène, sont principalement dues aux effets locaux de médiateurs, agissant directement sur les vaisseaux sanguins du nez et causant une congestion du tissu caverneux. Ainsi, une exposition unilatérale entraîne une congestion unilatérale [110]. L'histamine et les prostaglandines E2 inhibent la libération de la noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses sympathiques. L'action des médiateurs de l'inflammation sur les nerfs sympathiques peut être une cause surajoutée de congestion nasale [83].

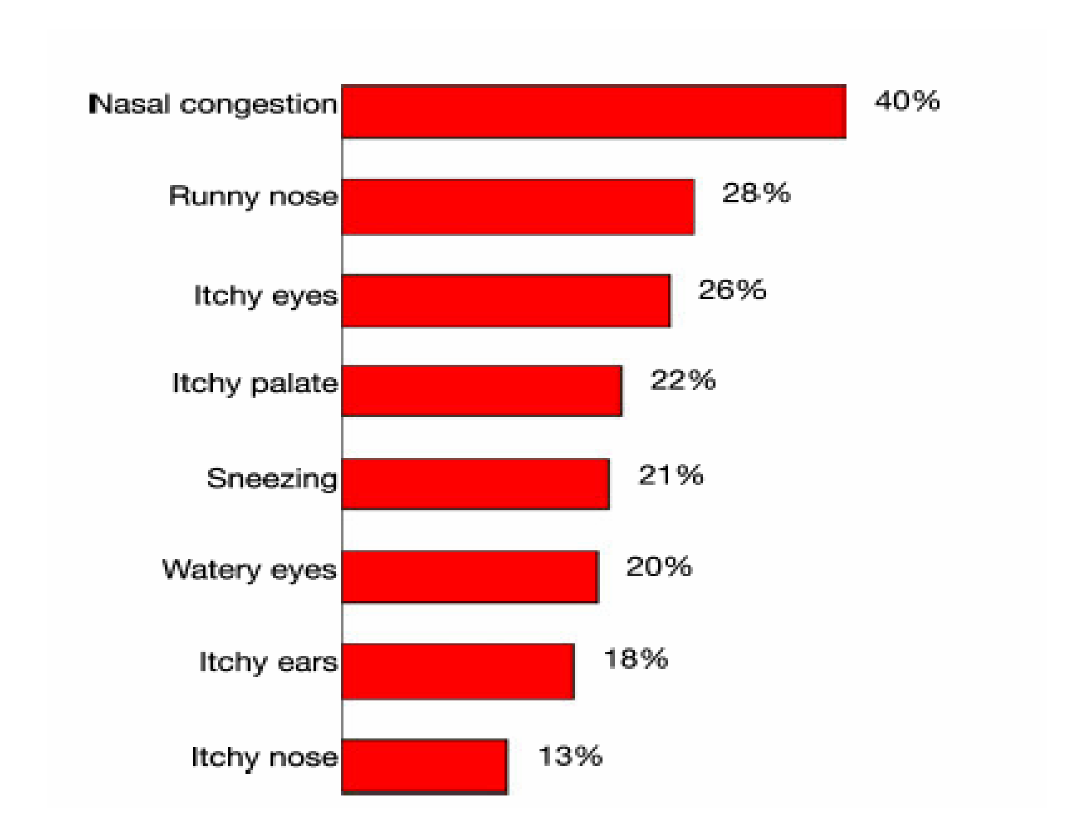
7. Sensation subjective de congestion nasale

Des symptômes tels que des démangeaisons sont très distincts et facilement décrits par le patient, rapidement compris par le clinicien. Ceci n'est pas le cas pour ceux de congestion nasale. Lors de sa description, le patient s'intéresse aux aspect générateurs d'inconfort et ces symptômes peuvent ne pas être corrélés à ceux qui intéressent le clinicien tels que la liberté des voies nasales comme peuvent le témoigner l'examen direct sous rhinoscopie ou bien des mesures

objectives de la liberté des voies nasales par rhinomanométrie ou par rhinométrie acoustique.

Les mesures objectives de la conductance nasale sont principalement influencées par l'épaisseur minimale du nez, située au niveau de la région de la valve nasale, tandis que la sensation subjective de congestion nasale peut être influencée par plusieurs autres facteurs [249], illustrés au niveau de la figure1. Comme cela a déjà été mentionné, la congestion nasale est souvent unilatérale et pourrait alterner d'un côté à l'autre, ceci relevant du cycle nasal. Dans les cas de congestion nasale unilatérale, le patient peut se plaindre de congestion nasale alors que les mesures objectives de la conductance nasale sont dans les limites de la normale. Les récepteurs thermiques sensoriels, relayés par le nerf trigéminé, conductance nasale sous le vestibule nasal et seraient impliqués dans la détection de l'écoulement nasal.

En agissant directement sur pompes calciques de ces récepteurs, le menthol stimule les récepteurs dans la création de la sensation d'écoulement nasal. Bien que l'ingestion de menthol n'ait montré aucun effet particulier sur la résistance des voies nasales, ceci après des mesures objectives, elle serait responsable d'une modification marquée de la sensation nasale de la circulation de l'air avec impression subjective de décongestion [83].



Légende : nasal congestion : congestion nasale ; runny nose : rhinorrhée antérieure ; itchy eyes : prurit oculaire ; itchy palate : prurit du palais ; sneezing : éternuements ; watery eyes : larmoiement ; itchy ears : prurit du conduit auditif, itchy nasal : prurit nasal.

Figure 17 : 40 % de patients ayant une rhinite allergique souffrent de congestion rapportée comme étant sévère (score de 9 ou de 10/10 sur l'échelle de sévérité). Le pourcentage reflète la proportion de patients rapportant un symptôme particulier. [256]

8. Evaluation objective de la congestion nasale

La première tentative de mesure objective de la circulation de l'air dans le nez a vraisemblablement été entreprise par ZVAARDEMAKER en 1889, qui plaça un miroir froid près du nez et mesura la taille des spots de condensation qui en résultèrent [329]. Comme cela a été indiqué par d'autres auteurs, dans le but d'avoir des tests objectifs universellement acceptables, un certain nombre de critères devrait être respecté :

- une technique non invasive simple, rapide, de réalisation et d'interprétation faciles ;
- un test standardisé, reproductible et fiable ;
- un test sensible et universellement acceptable.

La plupart des tests ne répondent pas à tous ces critères [46]. Cependant, leurs principaux avantages et inconvénients seront illustrés par la suite.

Le pic de la circulation intranasale de l'air peut être mesuré en inspiration comme en expiration. L'avantage de ces méthodes est leur maîtrise à la fois facile et rapide ; l'équipement nécessaire est peu cher, de petite taille, facilement transportable. Les principaux inconvénients sont le collapsus alaire lors de l'inspiration forcée et l'expulsion de sécrétions durant l'expiration. Comme ces méthodes sont effort dépendantes, l'on suppose une fonction normale des voies respiratoires inférieures [171]. Un autre inconvénient est représenté par le fait que la répétition du test entraîne une modification du contenu sanguin dans le tissu caverneux, ce qui, avec le temps, va causer un changement de la résistance des voies nasales.

- La rhinométrie acoustique est une méthode d'évaluation utile de l'anatomie nasale et des modifications microscopique du volume vasculaire liées à la congestion. Au cours de cette procédure, un son est soumis au nez via une partie du nez et la réflexion de ce dernier est enregistrée au moyen d'un microphone. L'amplitude et le délai de transmission sont calculés par analyse informatisée et l'épaisseur du nez et par conséquent son anatomie, peut alors être déduite. Cette méthode n'apporte aucune information relative à la dynamique de la circulation de l'air dans le nez, tout comme très peu d'informations cliniques sur la prise en charge du patient, que ne le pourraient l'endoscopie du nez et le scanner [294].

- La rhinostéréométrie est une méthode non invasive d'évaluation des modifications de l'oedème de la muqueuse dans les turbines inférieures. Un microscope est monté sur une table micrométrique, avec possibilité de mouvement dans les trois directions (dans l'espace). Le sujet est fixé par un appareillage semblable à celui utilisé pour les dents, permettant la visualisation de la cavité nasale et les changements de position de la surface de la muqueuse des turbines inférieures sont enregistrées à une grandeur microscopique [107]. Des modifications de 0,18 mm peuvent être détectées mais cette technique reste principalement un outil expérimental [171].

Jusqu'à présent, le standard idéal de l'évaluation objective de résistance nasale à la circulation de l'air est la rhinomanométrie active, que celle soit antérieure ou postérieure.

9. Traitement de la congestion nasale

Le traitement de la congestion nasale repose sur des mesures de contrôle d'ordre environnemental, sur le traitement médical et sur l'intervention chirurgicale. Le contrôle environnemental implique l'éviction des allergènes que la poussière, les mites, les allergies saisonnières et les poils d'animaux.

TRAITEMENT MEDICAL

Le traitement médical peut influencer la congestion nasale par trois mécanismes différents:

❶par inhibition de la sécrétion des médiateurs vasodilatateurs liés à la rhinite ;

❷par blocage des effets sur les vaisseaux sanguins nasaux des médiateurs vasodilatateurs ;

❸ en mimant les effets de transmission des nerfs sympathiques et en causant une constriction des vaisseaux sanguins nasaux.

En réduisant la libération des cytokines et des chemokines, les corticoïdes ont un effet anti-inflammatoire puissant ; ils réduisent ainsi l'infiltration cellulaire [93]. Les préparations topiques sont habituellement prescrites, comme le risque rapporté de développement d'une suppression de l'axe surrénale – glande pituitaire – hypothalamus est manifestement très bas comparativement au recours à la voie systémique. Le bénéfice maximal de cette corticothérapie locale n'est pas cependant immédiat ; il peut même requérir plusieurs jours pour être manifeste [299].

Une autre classe thérapeutique capable d'inhiber la libération des médiateurs vasodilatateurs est représentée par les cromones, l'agent le plus souvent prescrit dans ce cadre étant le cromoglycate bisodique. Leur mécanisme d'action spécifique demeure inconnu mais semble lié à la paroi cellulaire des mastocytes et / ou des phénomènes intracellulaires faisant suite à la liaison des allergènes aux IgE [299]. Néanmoins, la fréquence d'administration, à savoir 4 à 6 fois par jour, entraîne souvent une mauvaise compliance de la part du patient.

L'histamine est un médiateur majeur impliqué dans le développement de la congestion nasale associée à l'allergie. Son action vasodilatatrice se fait en prédominance sur les récepteurs H1 mais une certain stimulation via les récepteurs H2 est également présente [263]. Les antihistaminiques prescrits pour soulager des symptômes sont des antagonistes aux récepteurs H1 qui n'ont aucune action antiH2. ainsi, lorsqu'ils sont utilisés seuls au cours du traitement de la congestion nasale, les antihistaminiques provoquent rarement un soulagement total des symptômes.

Le soulagement immédiat de la congestion nasale est apporté par une classe médicamenteuse appelée décongestionnants. Les préparations disponibles pour un usage clinique incluent les adrénergiques agonistes alpha 1 (par exemple la phényléphrine), les agonistes alpha 2 (par exemple les amines [xylométazoline], les imidazolés [oxymétazoline], les libérateurs de la noradrénaline [éphédrine et pseudoéphédrine] ainsi que les médicaments qui préviennent la récupération de noradrénaline (cocaïne, antidépresseurs tricycliques) [299]. Les agonistes alpha 2

adrénergiques sont contenus dans plusieurs préparations « sans ordonnance » (clandestines). L'oxymétazoline a une plus grande durée d'action que la xylométazoline mais comporte également un effet de rebond de la congestion nasale à l'arrêt du traitement [262]. Les effets secondaires de cette classe ont été mis en exergue pour la première fois en 1932 [94], puis en 1945. LAKE donna le nom de rhinite médicamenteuse à la condition pathologique caractérisée par une hyperréactivité nasale, un œdème de la muqueuse, induit ou aggravé par l'abus de vasoconstricteurs locaux [107]. Un facteur clé du développement de la rhinite médicamenteuse est l'effet de rebond de la congestion nasale, qui survient après que l'effet du décongestionnant s'estompe.

Les décongestionnants par voie orale ont généralement un effet moins puissant sur le soulagement de la congestion nasale que les préparations locales mais elles comportent un risque moins important de générer un effet de rebond à l'arrêt du traitement [299].

L'intervention chirurgicale est bien reconnue comme modalité thérapeutique de la congestion nasale. Elle est pratiquée dans le but de restaurer la fonction respiratoire du nez, en améliorant la circulation de l'air.

CONCLUSION SUR LA CONGESTION NASALE

La congestion nasale est l'une des complaintes les plus courantes lors de la rhinite, que celle-ci soit aiguë ou chronique. Les modifications observées lors de cette congestion, associées au cycle nasal et changements de posture, compliquent la présentation du symptôme tant pour la clinicien que pour le patient. Dans la majorité des cas de rhinite liés à une infection ou à une allergie, des traitements sans ordonnance peuvent soulager des symptômes. Dans les cas chroniques avec échec d'un traitement médical bien conduit, la chirurgie nasale peut s'avérer nécessaire pour corriger tout problème anatomique tel qu'une déviation du septum nasal.

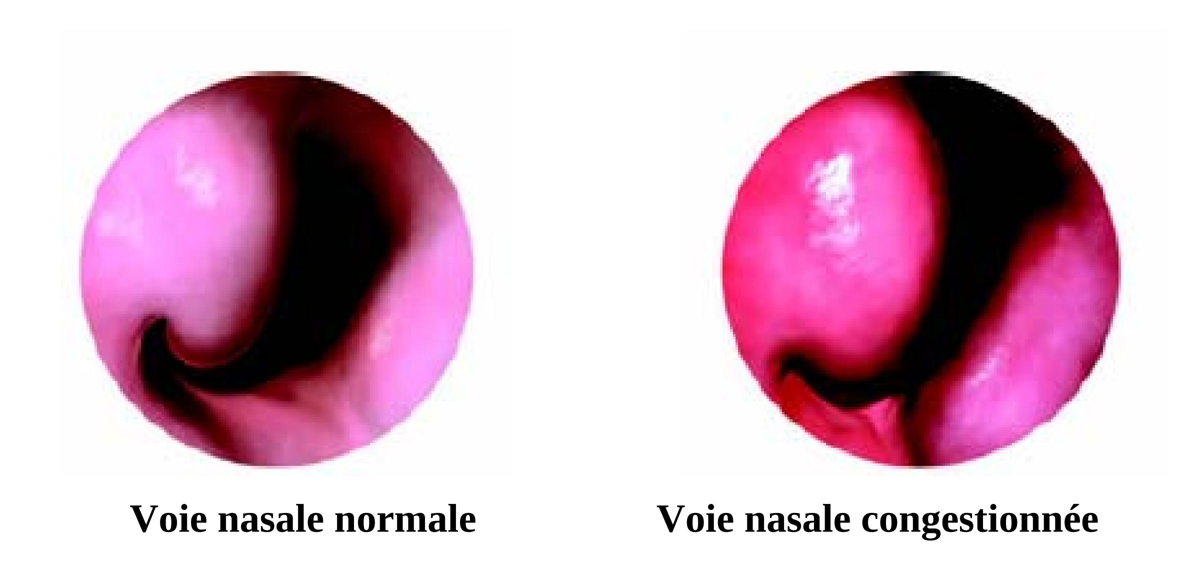


Figure 18 : exemple illustratif de voies nasales normale et congestionnée telles qu'elles sont visualisées en rhinoscopie [70].

III- OBSTRUCTION NASALE [169*, 328*]

L'obstruction nasale est un motif de consultation extrêmement fréquent en oto-rhino-laryngologie, et nombres d'affections, qu'elles soient infectieuses, tumorales, inflammatoires, vasculaires ou autres peuvent se révéler par ce symptôme. La fréquence des pathologies intriquées associée au manque de spécificité de ce symptôme d'obstruction nasale invite le praticien à faire preuve de rigueur, voire d'humilité, dans l'abord du patient et l'oblige à un examen clinique complet et minutieux.

Diverses étiologies sont reconnues à l’obstruction nasale : elles concernent principalement les régions des muqueuses, celles squelettiques, la pathologie de la valve nasale et enfin les tumeurs.

↬PATHOLOGIES MUQUEUSES

On retient dans ce contexte les rhinites, les sinusites et la polypose naso-sinusienne.

Le diagnostic des rhinites et rhinosinusites repose essentiellement sur un interrogatoire détaillé et sur l'examen clinique qui est dominé par l'endoscopie des fosses nasales (fibroscope souple ou optique rigide à 0° et 30°) qui assure l'examen de la muqueuse des cornets, du méat moyen, voire du méat supérieur, du récessus sphéno-ethmoïdal et du cavum.

Cet examen est complété par une tomodensitométrie des sinus (TDM) lorsqu'une atteinte sinusienne est suspectée. La TDM montre l'anatomie des fosses nasales et des complexes ostio-méataux, le degré et l'extension de l'atteinte muqueuse : de la simple hypertrophie de la

muqueuse des fosses nasales à l'atteinte des sinus maxillaires, des cellules ethmoïdales antérieures, postérieures, etc.
La rhinomanométrie est l'examen de référence lorsqu'il s'agit de mesurer la perméabilité des fosses nasales. Elle peut montrer la discordance entre le symptôme et la perméabilité des fosses nasales mesurée par une méthode objective.
En fonction de l'étiologie suspectée, divers examens compléteront les précédents :
- tests cutanés d'allergie de "débrouillage" ou Prick-tests.
- Phadiatop
- NFS

Notons qu'à l'exception des étiologies allergique et infectieuse, il n'existe aucun consensus sur la classification des rhinites et rhinosinusites.
Le traitement de ces différentes affections fait l'objet d'un chapitre spécifique.

⇘ PATHOLOGIES SQUELETTIQUES

Les anomalies squelettiques des fosses nasales responsables d'obstruction nasale sont les déformations septales, les anomalies turbinales et l'atrésie choanale.

A- OBSTRUCTION NASALE CHEZ L'ENFANT

L'obstruction nasale est un des motif de consultation les plus fréquents en ORL pédiatrique. De plus souvent de cause bénigne et guérissant spontanément, elle peut cependant être à l'origine de détresses

respiratoires vitales chez le nouveau-né ou, si elle est prolongée, entraîner des conséquences graves chez le nourrisson et l'enfant plus grand. La recherche de la cause est donc essentielle et guide la stratégie thérapeutique, le plus souvent médicale, mais parfois chirurgicale. La démarche thérapeutique est très variable en fonction de l'âge de l'enfant. Nous citons ici les principales étiologies et le principe du traitement.

B- CHEZ LE NOUVEAU-NE

Chez le nouveau-né, l'obstruction nasale est source de détresse respiratoire. Elle peut être en rapport avec une atrésie choanale bilatérale (étiologie la plus classique) ou bien dans le cas échéant avec un syndrome de CHARGE, une rhinite obstructive néonatale, une luxation obstétricale de la cloison nasale, une sténose des orifices piriformes, voire une exceptionnelle tumeur ou plutôt une méningocèle ou un kyste des voies lacrymales.

La prise en charge immédiate repose sur la mise en place d'une canule de Guédel et d'une sonde nasogastrique, avant d'envisager le traitement étiologique. La rhinite obstructive du nouveau-né peut imposer l'utilisation de sérum adrénaliné dilué (toxicité chez l'enfant).

C- CHEZ LE NOURRISSON ET LE PETIT ENFANT

L'obstruction nasale du nourrisson et du petit enfant répond aux mêmes étiologies que celle du nouveau-né. A noter que l'hypertrophie des végétations adénoïdiennes peut entraîner une véritable obstruction nasale, qui peut récidiver après adénoïdectomie.

D- CHEZ LE GRAND ENFANT

Chez le grand enfant, l'obstruction nasale chronique est souvent négligée. Pourtant, elle peut avoir un retentissement sur la croissance du massif facial et engendrer un authentique syndrome d'apnées du sommeil, qui doit toujours être recherché.

Les causes sont multiples : rhinite, voire rhinosinusites chroniques, hypertrophie adénoïdienne, atrésie choanale unilatérale méconnue, corps étranger, polypose devant faire rechercher une mucoviscidose, etc.

Le bilan et le traitement sont orientés par l'interrogatoire et l'examen clinique, mais, dans tous les cas, l'examen des fosses nasales et du cavum au nasofibroscope souple s'impose pour ne pas méconnaître une tumeur.

IV- EPISTAXIS [197]

L’épistaxis est une complainte fréquente, souvent responsable d’une grande anxiété chez les patients et les cliniciens. Elle résulte de l’interaction de facteurs qui endommagent les limites de la muqueuse nasale, affectent la paroi des vaisseaux et altèrent la coagulation sanguine, qui peuvent être catégorisés en d’ordre environnemental, local, systémique et médicamenteux. Les connaissances relatives aux premiers soins de l’épistaxis sont très pauvres, que ce soit de la part du public que du monde professionnel. La prise en charge immédiate de l’épistaxis dans un service d’urgence dépend des priorités de l’évaluation et du traitement, y compris la réanimation si nécessaire, ensemble avec la réalisation de techniques oto-rhino-laryngologiques relativement

simples. Il n'existe pas beaucoup de preuves de la qualité des traitements de routine, d'alternative ou adjuvant.

L'épistaxis est très courante. Approximativement 10 % de la population a eu une épistaxis à un moment de sa vie [274] et 30 % de tous les enfants âgés de 0 à 5 ans, 56 % de ceux entre 6 et 10 ans ; 64 % de ceux entre 11 et 15 ans ont eu au moins un épisode d'épistaxis dans leur vie [235]. 56 % des adultes présentant des saignements récurrents du nez ont souffert de pareils problèmes lors de leur enfance [21]. HIPPOCRATES et d'autres auteurs pensaient que comme la maladie était causée par un déséquilibre des humeurs, l'épistaxis, tout comme les vomissements et les expectorations, étaient potentiellement curatives pour des pathologies situées au dessus du diaphragme. Il traitait ainsi les saignements prolongés par applications de serviettes froides sur le crâne rasé, en plus du méchage de la cavité nasale [244].

La méconnaissance des premiers soins a prodigué en cas d'épistaxis, que ce soit de la part du public ou des professionnels de santé est manifeste. Une enquête a révélé en 1997 que seulement 11 % de la population pouvait prendre les mesures correctes dans cette circonstance [287]. Une autre a montré que seulement 33 % des membres du staff des accidentés et des urgences d'un CHU majeur de Grande Bretagne étaient en mesure de procéder à la position correcte des doigts afin de comprimer les points réputés comme saignant le plus souvent, alors que le pourcentage chez le personnel médical formé à cet effet n'atteignait même pas les 50 % [187].

Des 871 articles de la littérature traitant de l'épistaxis, 56 concernaient exclusivement sa prise en charge dans le cadre de l'urgence.

L'épistaxis résulte de multiples facteurs. Les premiers que nous évoquons sont environnementaux : des fréquences élevées des épistaxis sont observées de novembre de mars, pour des températures en dessous de 5°, avec un rythme circadien consistant en un grand pic le matin, un petit le soir et un nadir durant la nuit [179, 293, 304]. Ce mode biphasique est très semblable aux variations de la tension artérielle. Les facteurs locaux sont quant à eux représentés par les traumatismes qu'ils soient accidentels ou induits, les déviations du septum nasal, l'inflammation, les tumeurs ou mes anévrysmes ; ils peuvent être iatrogènes (après chirurgie). Les facteurs systémiques englobent l'âge, l'hypertension, les thérapies médicamenteuses, l'alcoolisme, les coagulopathies [118, 119, 146, 188, 260, 290, 304].

En ce qui concerne les médicaments, de nombreux agents peuvent interférer avec la coagulation normale. Une étude comparant 50 cas d'épistaxis à des contrôles appariés pour l'âge a révélé que 42 % des patients présentant une épistaxis étaient sous warfarine, pyramidole ou sous anti-inflammatoires non stéroïdiens contre 3 % pour les contrôles [312]. Les AINS, avec en tête l'aspirine, sont les médicaments qui interfèrent le plus souvent sur la coagulation ; avec 44 % des cas rapportés lors d'une autre étude [186].

Compression digitale [290] entre l'index et le pouce, au dessus des cartilages alaires et de la région septale antérieure, application de glace enveloppée dans une serviette au niveau du nasion, positionnement de

la tête (penchée en avant). Localisation du site du saignement (90 % des cas épistaxis antérieure)

Prise en charge spécifique: examen général, à la recherche de pétéchies, de purpura ou de meurtrissures.

Les caillots sanguins doivent être enlevés soit en soufflant dans le nez soit par aspiration [4].

Une vasoconstriction efficace est utile. Elle peut être pratiquée à l'aide de tiges de coton saturées soit dans de l'épinéphrine (solution d'adrénaline au millième), de l'oxymétazoline [154, 170] ou 4 % de cocaïne [118, 293] combinée avec de la lignocaïne afin de procurer une anesthésie locale. Les tiges de coton sont souvent assez énormes pour comprimer la cavité nasale.

V- AUTRES SYMPTOMES OBSERVES EN RHINOLOGIE : ETERNUEMENTS, PRURIT NASAL, RHINORRHEE

Les éternuements, le prurit nasal et la rhinorrhée sont des phénomènes qui relèvent avant tout de la libération d'histamine. Ainsi, tout facteur inhibant cette dernière va subséquemment agir sur ces symptômes.

RESULTATS DES TRAITEMENTS LOCAUX EN RHINOLOGIE

Les traitements locaux en rhinologie sont l'objet ces dernières années de nombreuses évaluations. En effet, les comparaisons au sein ou entre les différentes classes thérapeutiques en matière de délai et de durée d'action mais aussi d'efficacité globale foisonnent. Les comparaisons entre ces divers travaux sont toutefois délicates à cause des divergences en matière de protocoles. Il semble néanmoins nécessaire de présenter les différentes modalités d'évaluation des résultats thérapeutiques en rhinologie avant d'aborder spécifiquement cet aspect particulier du traitement.

I- PRINCIPAUX PARAMETRES ETUDIES EN RHINOLOGIE LORS DE L'EVALUATION DU TRAITEMENT

Un certain nombre de paramètres sont investigués lors de l'évaluation des traitements locaux en rhinologie. Ils ne répondent à aucune codification précise mais leur analyse peut tolérer leur regroupement en deux groupes : les évaluations objectives et celles subjectives. Leur importance ne fait aucun doute de nos jours car elles reflètent directement la qualité de vie des patients, aspect de la prise en charge de la plus haute importance au regard des exigences socio-économiques contemporaines.

En dernier lieu, un autre aspect de ces évaluations des résultats thérapeutiques est représenté par les études de groupes cas - contrôles, les études de cohortes, et les méta-analyses, qui ont pour objectif de dresser des conclusions définitives sur des caractéristiques données.

A- EVALUATIONS OBJECTIVES

- Elles sont essentiellement représentées par l'estimation des indices de l'inflammation (taux d'éosinophilie et de ses médiateurs) au niveau des produits de lavage nasal, par l'étude histologique de la muqueuse nasale mais aussi le pic du flux nasal à l'inspiration. Tous ces paramètres ont été l'objet d'études destinées à démontrer la forte corrélation qu'ils avaient avec la sévérité des atteintes rhino-sinusiennes [36, 203, 301].
- Des données épidémiologiques telles que le délai de récidive après arrêt du traitement et le nombre et/ou la fréquence des récidives sont également analysées dans ce cadre.
- A ces évaluations, il convient d'ajouter la rhinométrie acoustique et la rhinomanométrie, qui ont fait l'objet d'une étude détaillée dans le chapitre consacré aux généralités sur le traitement par voie nasale.

1. Evaluation du taux des éosinophiles et de ses médiateurs au niveau des produits de lavage nasal

Le taux des éosinophiles et de ses médiateurs (protéine cationique éosinophile, tryptase, protéine X éosinophile et myéloperoxydase) est mesuré au niveau des produits de lavage des voies nasales avant et après traitements. Une étude comparative est ensuite réalisée entre les différents traitements administrés et/ ou avec un placebo.

Des baisses significatives des valeurs des taux des éosinophiles et de ses médiateurs permettent de conclure à l'efficacité du traitement.

Il existe une relation très étroite entre la concentration de IL-5 et l'infiltration éosinophile. En outre, il existe des preuves formelles sur la

corrélation entre l'infiltration éosinophile et l'écoulement de l'air dans les voies nasales. Ainsi, les éosinophiles nasaux doivent être considérés comme le facteur prédictif le plus important de la fonction des voies nasales. CIPRANDI a récemment apporté la première preuve à ce jour sur la relation existant entre l'obstruction nasale et l'inflammation éosinophilique due à Th2 présentant une rhinite allergique persistante due à une sensibilisation aux acariens [59].

2. Etude histologique de la muqueuse

Des biopsies sont pratiquées avant et après instauration du traitement. Sont évaluées le nombre de cellules inflammatoires observées au niveau de la muqueuse ainsi que sa continuité.

Une baisse significative du nombre de cellules inflammatoires à la fin de la période d'étude permet de conclure à l'efficacité du traitement.

3. Pic du flux nasal inspiratoire

- De même, des mesures du pic du flux nasal à l'inspiration peuvent être faites avant et après le traitement, autorisant de tirer des conclusions similaires.
- STARLING SCHWANZ a démontré que dans un échantillon de base d'une population d'adultes jeunes de grande envergure, le pic de l'écoulement nasal à l'inspiration (anglo-saxons : PNIF) est hautement reproductible et très corrélé aux signes de rhinites, tels qu'ils sont déterminés par l'examen clinique. En outre, il fournit des informations qui sont qualitativement différentes de celles des scores de symptômes et

peut s'avérer très utile lors de l'évaluation du degré d'obstruction nasale. Son application est d'une importance notable dans la mesure où il peut être pratiqué à domicile et renseigne directement sur l'efficacité des doses administrées [282];

4. Délai de récidive après traitement

L'étude du délai de récidive après traitement est utile lors de l'évaluation à long terme de thérapies qui ne peuvent être administrées que durant une période de temps déterminée ou qui sont consommées à caractère préventif. Ainsi de longues périodes de rémission ou de réduction significative des symptômes témoigneront de l'efficience du traitement.

5. Nombre et/ou fréquence des récidives

La fréquence et/ou le nombre de récidives dans l'année ou durant une période de temps déterminée sont également des paramètres souvent utilisés lors de l'évaluation des traitements en rhinologie. Cette évaluation se fait encore une fois comparativement à un placebo ou à un agent d'une autre classe thérapeutique.
Ces deux derniers paramètres sont moins objectifs que les trois premiers car tributaires de plusieurs facteurs tels que l'exposition à des allergènes et/ou l'éviction vis-à-vis de ces derniers, la période de l'année [36, 301].

B- EVALUATIONS SUBJECTIVES

Les évaluations subjectives sont celles où un individu est appelé à quantifier le degré d'acuité d'un symptôme sur une échelle de sévérité. Les principaux paramètres mesurés dans ce cadre sont les scores d'obstruction nasale, le score global des symptômes (obstruction, rhinorrhée, prurit - éternuements).

1. Scores des symptômes nasaux

Les scores des différents symptômes nasaux peuvent être obtenus au cours de cette analyse. Ils concernent notamment le score d'obstruction nasale, celui de la rhinorrhée ou encore celui du prurit et des éternuements. L'échelle du score est elle-même établie de diverses manières en fonction des études.

Alors que certains auteurs se basent sur une codification simpliste : 0, 1 ou 2. 0 : pas de symptôme 1 : symptôme confirmé par le patient à l'interrogatoire mais non signalé spontanément ; 2 : symptôme signalé spontanément par le patient ; d'autres préfèrent recourir à une codification quasi-similaire : 0, 1 ou 2 où zéro représente l'absence de tout symptôme, 1 un symptôme peu gênant et 2 un symptôme très gênant.

2. Score global des symptômes

La somme des scores d'obstruction nasale, de rhinorrhée, du prurit – éternuements correspond au score global des symptômes. Elle est

souvent utilisée en pratique quotidienne au cours de l'évaluation subjective de la sévérité de l'atteinte mais également de l'efficacité du traitement.
Ce score global permet souvent de juger, sur des critères cliniques, de l'efficacité du traitement au long cours, avec possibilité d'évaluations intermédiaires.
Par ailleurs, étant donné que les pathologies rhinologiques (rhinosinusite et polypose naso-sinusienne sont fréquemment associées entre elles ou à d'autres comorbidités telles que la conjonctivite, l'élaboration de ces scores des symptômes peut revêtir une envergure plus prononcée ou seront intégrées de la même manière, les douleurs faciales, le larmoiement, les troubles de l'odorat et ceux du goût.
La prise en considération de tous ces paramètres a permis l'élaboration de questionnaires permettant de juger subjectivement de la qualité de vie des patients affectés par ces pathologies ainsi que des éventuelles comorbidités [36, 301].

II- EFFICACITE GLOBALE DES TRAITEMENTS LOCAUX EN RHINOLOGIE

Elle est directement dérivée des résultats obtenus suite à l'évaluation des différents paramètres d'investigation de ces traitements locaux. Ceci permet d'établir des conclusions définitives à partir d'essais cliniques reposant sur ces évaluations qu'elles soient objectives ou subjectives.
Il serait inapproprié d'énumérer ici tous les résultats et conclusions des traitements rhinologiques par voie locale mais il s'avère opportun de

citer quelques aspects de ces derniers jugés importants quant à la pratique quotidienne et des directives des intentions de traitements.

▪ Efficacité et codifications des traitements de la rhinite allergique

- La prévalence de la rhinite allergique est en augmentation partout à travers le monde. Divers groupes ont établi des codifications de sa prise en charge au regard de la forme et de la sévérité de la maladie présentée par le patient, positionnant les corticostéroïdes et les antihistaminiques comme les deux classes thérapeutiques prévalentes lors des intentions de traitement.

- Une méta-analyse a par la suite permis d'établir la supériorité des corticoïdes sur les antihistaminiques en terme de maîtrise de tous les symptômes de la rhinite allergique [318].

- Le mieux connu d'entre tous ces groupes est celui du « Task force group » accrédité par l'OMS, qui a établi les recommandations et les indications thérapeutiques relatives au système ARIA (« allergic rhinitis an dits impact on asthma » des anglo-saxons) et qui préconise actuellement que la classification actuelle en rhinites allergiques saisonnière et persistante n'était illustrative de la réalité en pratique courante.

- Dans le même ordre d'idées, une étude publiée récemment par CIPRANDI apporte la preuve qu'environ 80 % des patients ayant une rhinite allergique présentent une forme mixte. Elle confirme encore une fois que les définitions de rhinite saisonnière et persistante sont peu

adaptées aux réalités de la pratique courante. De même, une atteinte pulmonaire est très courante chez les patients ne rapportant que des symptômes nasaux [58].

- **Efficacité comparée de molécules de classes différentes**

La comparaison des deux classes thérapeutiques utilisées en première intention dans le cas de rhinite allergique a permis de mettre en exergue la meilleure efficacité des corticoïdes, ceci par des évaluations à la fois objectives et subjectives (taux des éosinophiles et de ses médiateurs pour les tests objectifs, échelle subjective de quantification des symptômes lors de l'établissement des scores des symptômes nasaux) [76].

- **Efficacité comparée entre les molécules d'une même classe**

-La supériorité des corticoïdes en matière de résolution de tous les symptômes de rhinite allergique ayant été établie, un aspect important à définir était la supériorité au sein de la classe. Les divers travaux comparatifs en ce sens montrent des efficacités similaires des différents agents, quoique certaines différences d'amélioration des compétences immunologiques aient été retrouvées [57]**.**

-Pour les antihistaminiques, la prééminence des antihistaminiques de seconde génération, grâce à leur meilleure tolérance, ne fait aucun doute. Les études comparatives entre les différentes molécules ont montré des efficacités similaires [318]. Les anti-histaminiques sont également très intéressants en présence de symptômes oculaires associés à ceux de

rhinite, où leur efficacité semble légèrement supérieure à celle des corticoïdes.

- **Efficacité particulière spécifique d'une molécule**

-Le premier exemple qui retient notre attention concerne le furoate de mometasone, corticoïde à action locale qui, au fil des années et d'études, a prouvé sa sécurité d'emploi (autorisé dès l'âge de 2 ans par la FDA « Food and Drug Administration » américaine) et son efficacité (autorisé dans le traitement de la polypose naso-sinusienne aux USA et près d'une vingtaine de pays de l'Europe) et en une seule prise quotidienne. En effet, les corticoïdes sont réputés avoir une efficacité moins probante en cas de polypose naso-sinusienne et sont souvent administrés aux doses maximales tolérées. D'autres études menées dans le même sens ont montré qu'une corticothérapie systémique de courte durée préalable au traitement local permettait d'obtenir de meilleurs résultats [301].

-Le second exemple concerne le délai d'action des corticoïdes. Des études récentes montrent en effet que le délai d'action d'une molécule comme la béclométhasone en spray intranasal en nouvelle formulation (rhinocort aqua) est d'environ 7 heures d'après les scores nasal combiné et d'obstruction nasale. Bien que l'efficacité maximale des corticoïdes soit atteinte après quelques jours en cas d'allergie saisonnière, des preuves d'une réponse plus précoce ont été observées 3 heures après administration pour la rhinorrhée et le pic du flux à l'inspiration nasale. Ceci la rapproche effectivement de l'efficacité maximale

des antihistaminiques, qui est de 5 à 7 heures après administration orale. [72**].**

-Le troisième exemple concerne l'acétonide de triamcinolone. Des études menées par SANDRINI et coll. [259] ont effet démontré une action efficace de cette molécule sur les marqueurs de l'inflammation des voies aériennes inférieures (oxyde nitrique et peroxyde d'hydrogène exhalés) sans que cette dernière ne soit consécutive d'une activité après un passage systémique

-Le quatrième exemple de l'efficacité particulière d'un médicament concerne la cétirizine en terme de rapport coût – efficacité en cas de rhinite allergique, la prise en charge au long cours de cette dernière étant particulièrement onéreuse. BOUSQUET et coll. [41] ont évalué les coûts de la prise en charge générée par l'affection et sont parvenus à la conclusion d'une épargne substantiellement significative suite à une option d'un traitement par la cétirizine.

- Le cinquième exemple concerne l'efficacité du furosémide en tant que moyen de prévention des récidives de polypose naso-sinusienne

BELLUSSI et coll. ont démontré lors d'une essai clinique avec cas témoins que le furosémide par voie intranasale était efficace en vue de la prévention des récidives de polypose naso-sinusienne après traitement chirurgical, retrouvant des taux de récidives de 10 % dans le groupe traité contre 26,5 % dans le groupe contrôle ; ceci 6 années après l'opération [18].

▪ Associations ou combinaisons médicamenteuses

- Des associations médicamenteuses, dans le but d'une plus grande efficacité des traitements ont généré la réalisation d'une classe particulière de produits. Les exemples types dans ce cadre sont représentés par les associations antihistaminique de seconde génération – vasoconstricteur et antihistaminique de seconde générateur - antileucotriènes. Les résultats des études menées à leur encontre montrent généralement une plus grande efficacité que chacun des produits intégrés dans l'association considéré individuellement.

-Plusieurs auteurs préconisent également des combinaisons médicamenteuses en cas de co-morbidité oculaire ou asthmatique. Un des exemples récents de la littérature est représenté par le rapport de DAHL qui préconise que chez les patients souffrant de rhinite induite par du pollen et d'asthme, la combinaison de dipropionate fluticasone intranasal et en inhalation est nécessaire en vue du contrôle saisonnier des symptômes concomitants de rhinite et d'asthme. [68].

▪ Allergie des voies aériennes supérieures et Cancer

Des investigations relatives à une éventuelle relation entre l'allergie des voies aériennes et le cancer ne sont pas nombreuses.

LINDEL a mené une étude à propos d'une éventuelle relation entre l'allergie et le cancer qui s'est avérée non concluante puisqu'elle ne montre aucun effet protecteur de l'allergie tout comme elle n'a retrouvé aucun effet favorisant. [168].

▪ Allergie des voies aériennes et Tuberculose

L'infection par Mycobacterium Tuberculosis semble réduire la prévalence de la rhinite atopique et influencer la réactivité des tests cutanés chez les enfants présentant une rhinite allergique dans une zone d'endémie de la tuberculose. Cette relation inverse entre l'allergie et la tuberculose mérite d'autres analyses en vue de conclusions définitives [218].

▪ Coût de la prise en charge locale des pathologies rhinologiques

Un grand nombre de maladies rhinologiques nécessite une prise en charge au long cours. L'exemple le plus éloquent est représenté par la rhinite.

Une nouvelle classification de la rhinite allergique en maladie persistante ou intermittente avait été proposée en 2001 par le comité ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma) sponsorisé par l'OMS [38]. Une étude épidémiologique récente menée en France montre une différence claire entre l'ancienne classification et la révision de la classification de ARIA par le fait que seulement 55,4 % des patients souffrant de rhinite perannuelle seront maintenant catégorisés comme ayant une rhinite persistante et 56,3 % de ceux présentant une rhinite allergique saisonnière seront groupés sous le vocable de rhinite allergique intermittente [40]. Une autre étude, ayant recours à la nouvelle classification, a estimé que la prévalence générale de la rhinite

allergique au sein de la population en Europe de l'Ouest était de 22,7 % parmi lesquels 29 % avaient une rhinite allergique persistante [58]. Du point de vue de la société, le coût de la prise en charge de la rhinite allergique est significatif comme un nombre élevé de patients en souffre [41]. Or, très peu d'études ont investigué sur ce dernier en Europe. Les informations relatives à ce sujet proviennent de données américaines. Une étude a estimé le coût médical direct de la rhinite allergique en France en 1997 à 510 millions de livres [41]. Il serait intéressant de mener une étude en ce sens dans notre contexte.

Ces coûts de la rhinite en France sont plus élevés que ceux de l'épilepsie (340 millions de livres en 1998), du cancer colo-rectal (470 millions de livres en 199). Parmi les coûts directs de la rhinite allergique, l'achat de médicaments et les visites médicales viennent en tête, représentant respectivement 24 à 68 % et 32 à 73 % de tous les coûts médicaux directs. Il existe aussi un coût associé à la perte de temps liée à la réduction des activités. Ces paramètres sont importants pour plusieurs pathologies telles l'arthrite, les dorsalgies, l'asthme, les céphalées chroniques ou la dépression. Les coûts de la perte de temps sont ceux associés à la perte de productivité au travail ou bien la valeur associée à la perte de temps pour les activités quotidiennes courantes. Cependant, l'absentéisme dû à la rhinite allergique semble très bas. Plusieurs patients allergiques pourraient souffrir d'une perte de productivité due à leur maladie comme les symptômes sont souvent présents au travail ou à l'école.

Dans une perspective communautaire, le coût total de la rhinite allergique persistante sans traitement prolongé a été estimé à 355,06 livres/patient/ mois. Dans une perspective de sécurité sociale, le traitement par la levocetirizine a engendré un coût additionnel de 2,78 livres /patient/ mois, comparativement à une absence de traitement. Cependant, cette dernière a réduit le coût total de la rhinite allergique et de ses comorbidités de 152,93 livres/ patient/ mois dans une perspective communautaire et de 64,70 livres / patient / mois dans une perspective de travail. La majeure partie de ce gain provient de la réduction de la perte de jours de travail et des activités journalières courantes [41].

Le coût de la rhinite allergique persistante et de ses comorbidités est substantiel. BOUSQUET et coll. [41] ont rapporté l'exemple de traitements par la levocetirizine qui permettaient une réduction du coût de 152,93 livres par patient et par mois tout en améliorant les symptômes et la qualité de vie des patients.

PERSPECTIVES

Le traitement local en rhinologie est appelé à s'adapter au jour le jour au gain des connaissances en matière de distribution des médicaments et de la physiopathologie des diverses maladies observées dans ce domaine. En effet, la mise à nu des interconnections des phénomènes d'hyperréactivités nasales et bronchiques, des modalités des influences entre l'environnement et les prédispositions individuelles permettront à coup sûr d'asseoir des thérapeutiques de plus en plus adaptées aux besoins réels.

Du point de vue de la prise en charge, les médecins doivent se tenir informés et renseigner les patients sur la place des médications par voie nasale lors de la prise en charge de pathologies telles que la rhinite allergique, que ce soit dans le contexte du traitement d'une crise survenant de novo que de celui de prévention des récidives.

CONCLUSION

Au terme de notre travail, force est de constater que le traitement local en rhinologie est un domaine en pleine révolution dont les contours prennent sans cesse une nouvelle configuration. 7 familles médicamenteuses sont globalement représentées, avec une prépondérance des corticoïdes et dans un degré moindre des antihistaminiques.

Lorsque les indications et les règles de prescription sont respectées, le traitement local génère une disparition prompte des symptômes et un entretien à moyen et long termes de cet état dans la plus grande majorité des cas. Les effets secondaires sont minimes et/ou transitoires. Ceux qui auraient un caractère de gravité sont très rares.

Bien que les indications des différents agents soient codifiées de manière très satisfaisante, la pratique clinique quotidienne exige la prise en considération d'un certain nombre de facteurs, à savoir :

- La coexistence de morbidités telles que la conjonctivite où l'asthme implique souvent la prescription d'un traitement destiné à prendre en charge tous les symptômes observés, à la lumière de leur physiopathologie et de leur degré de sévérité ;
- Les objectifs ultimes de ce traitement quant au soulagement de la symptomatologie et de la grande éventualité de répercussions significatives sur la qualité de vie des patients, que ce soit dans le contexte professionnel ou scolaire qu'en terme de confort quotidien et de qualité du sommeil ; ceci a suggéré l'élaboration de scores d'évaluation des symptômes, la prise en compte des délais de récidive après

traitement, à côté des autres évaluations plus objectives des études qualitatives ou quantitatives de la qualité de la prise en charge ;

➢La conduite du traitement proprement dite, qui doit prendre en considération les aléas de la compliance du patient et proposer des formes médicamenteuses les plus efficaces à l'égard des symptômes observés pour une utilisation des plus simples.

Nonobstant toutes ces contraintes, le traitement local en rhinologie est une réalité mais qui se doit d'être renforcée car les principaux écueils sont représentés par la méconnaissance de la part des médecins du potentiel de cette modalité d'administration en terme d'avantages au niveau de la qualité de la prise en charge et surtout de réduction des effets indésirables de la voie générale.

Les spécialistes insistent actuellement sur le caractère urgent d'une campagne d'information auprès des spécialistes de la santé afin de mettre exergue tous les bienfaits d'une conduite thérapeutique prenant en compte, à hauteur de sa valeur réelle, cette modalité.

RESUMES

RESUME

Notre travail est une revue de littérature relative au traitement local en rhinologie. Il nous a été dicté par les avantages indéniables de cette voie d'administration lors du traitement de pathologies locales et par les bouleversements en termes de prescription que ces possibilités thérapeutiques nouvelles suscitent.

Nous avons de ce fait procédé, après quelques rappels anatomiques et physiologiques et histologiques, à une étude générale sur l'administration nasale des médicaments. Nous avons en deuxième ressort analysé les différentes classes médicamenteuses les plus courantes utilisées localement rhinologie, avant de réaliser une brève confrontation des avantages et inconvénients comparativement à la voie générale. Une étude des principaux symptômes et maladies de la cavité nasale a par la suite été réalisée, avant de parachever notre travail par les résultats thérapeutiques observés lorsque l'on a recours à cette voie d'administration.

La voie locale nasale présente l'avantage ultime de prise en charge d'une petite quantité tissulaire corporelle sans faire subir au reste de l'organisme d'éventuels effets néfastes de la thérapie.

De nombreuses familles médicamenteuses sont disponibles pour un traitement local lors d'affections rhinologiques. Les corticoïdes et les antihistaminiques occupent cependant une place de choix dans les intentions de traitement, devant d'autres classes telles que les

antagonistes des leucotriènes, les décongestionnants, les anti-cholinergiques (bromure d'ipratropium) ou les derniers venus dans cette modalité thérapeutique tels que l'héparine à administration nasale.

Ce traitement local en rhinologie se caractérise tout d'abord par des indications et conduites à tenir précises pour les pathologies les plus courantes, à savoir la rhinite et la polypose naso-sinusienne, tandis que l'antibiothérapie par voie nasale garde un caractère ambigu. La sécurité d'emploi est des meilleures, telle que le montre, sous réserve du respect des indications et conditions d'utilisation, la quasi –inexistence d'effets secondaires sévères, que ce soit à court ou à long terme, corrélée avec un contrôle optimal des symptômes morbides, qui, dans le cas de la rhinite, se traduit par un soulagement rapide des symptômes et une meilleure qualité de vie.

Cette voie d'administration présente néanmoins quelques limites relatives à la possibilité de coexistence de symptômes allergiques oculaires et/ou pulmonaires chez un même patient, susceptibles d'être mieux et plus rapidement pris en charge par voie générale.

Des efforts sont toutefois nécessaires auprès des médecins traitants en vue de l'accoutumance de ces médications lors des intentions de traitements.

SUMMARY

This work is a review of the literature relative to the local treatment in rhinology. The study have been designed because this modality of therapy presents indeed many advantages that are not always known by the praticians and also many changes occured recently concerning the guidelines for many nasal diseases. After succinct anatomical, physiological and histological boosters, we performed a general analysis of the mechanisms of the nasal distribution of drugs. Then we studied the 7 families of drugs which are more prescribed in rhinology and made a comparison with the oral administration. After that we studied the more common signs, symptoms and diseases encountered in rhinology. We achieved this work by an analysis of the outcomes of the local treatment of rhinological diseases.

Local therapy in rhinology presents the ultimate advantage of the cure of a disease located in a very small part of the body without the risks of potential adverse effects of the oral route.

Many families of drugs are currently available for the purpose of a local treatment in rhinological diseases but corticosteroids ans antihistamines drugs are more used than others such as antileukotrienes, vasoconstrictors, anticholinergic drugs or more recently local nasal heparine therapy.

Local therapy for nasal pathological conditions is characterized by some definite guidelines for the more common diseases of the nose (i.e, rhinitis and polyposis) and / or their symptoms and signs but local antibiotic therapy for sinusitis remains somewhat ambiguous. The adverse effects are rare and transient with those nasal local therapies and the control of symptoms is optimal, with a long-time improvement of the being and the qualitiy of life.

The limitations of nasal local treatment are relative to the possible présence in the same patient, of ocular and/ or pulmonary allergic comorbidities likely to be more well and promptly managed by an oral therapy.

Many efforts are required close to practicians in order to induce them to be more used to the prescription of those drugs for local therapy during nasal diseases.

ملخص

إن عملنا عبارة عن دراسة مرجعية للنصوص الطبية التي تتناول العلاج لأمراض الأنف. و قد حفزنا على ذلك المزايا التي لا يمكن إنكارها لهذا النوع من تناول الدواء في علاج الأمراض الموضعية و كذلك التحولات التي شملت وصفات الدواء التي تشجعها إمكانيات العلاج الجديدة.

و بذلك، و بعد التذكير ببعض المظاهر التشريحية الفيزيولوجية و النسجية، قمنا بدراسة عامة حول تناول الدواء عن طريق الأنف. و في مرحلة ثانية، قمنا بتحليل مختلف أصناف الأدوية المستعملة أكثر موضعيا عن طريق الأنف و ذلك قبل القيام بمواجهة خفيفة للمزايا و المساوئ مقارنة بالطريقة العامة. و قد أنجزت بعد ذلك دراسة العلامات و الأمراض الرئيسية لجوف الأنف و ذلك قبل مواصلة عملنا بعرض نتائج العلاج الملاحضة عند القيام بهذا النوع من العلاج.

إن الميزة الأساسية للعلاج الموضعي عن طريق الأنف تتمثل في التكفل بعلاج كمية قليلة من النسيج الجسدي دون تعرض باقي الجسم لتأثيرات سيئة محتملة للعلاج. أصناف علاج كثيرة متوفرة للعلاج الموضعي للآفات التي تصيب الأنف. القشريات و مضادات الهستامين تمثل مع ذلك مكانة مختارة عند التفكير في العلاج، أمام أصناف أخرى مثل دواء اللوكتريين، مضادات الاحتقان، و مضادات كوليني الفعل (بروميد الابراتروبيوم) أو آخر الأدوية في طريق العلاج هاته مثل الهيبارين عند تناول الدواء عن طريق الأنف.

هذا العلاج الموضعي في مجال طب الأنف يتميز أولا باستطبابات و تصرفات علاجية محددة بالنسبة للأمراض الأكثر ترددا مثل التهاب الأنف و داء السليلات بجيوب الأنف في حين أن العلاج بالمضادات الحيوية عن طريق الأنف لا زال غامضا.

إن الأمن المرتبط بالاستعمال حسن جدا كما يظهر ذلك شبه انعدام التأثيرات الجانبية الخطيرة سواء على المدى القصير أو البعيد المرتبط بمراقبة جيدة للأعراض المرضية حيث في حالة التهاب الأنف ستمكن من تخفيف سريع للأعراض و كيفية أحسن للعيش.

مع ذلك فطريقة تناول الدواء هاته تعرف بعض الحدود المرتبطة بإمكانية تعايش الأعراض الارجية بالعين و/أو الرئة عند نفس المريض قابلة للتكفل الجيد و السريع بالعلاج بالطريقة العامة.

مع ذلك فلا زالت هناك حاجة لمجهودات من طرف الأطباء المعالجين و ذلك من أجل التعود على هاته الأدوية خلال التفكير في العلاج.

1. **Aggarval R, A. Cardozo A & J . J .** Homer. The assessment of topical nasal drug distribution. Clin Otolaryngol. 2004; 29:201–205.

2. **Alam R, Forsythe P, Stafford S, Heinrich J, Bravo R, Proost P, et al.** Monocyte chemotactic protein-2, monocyte chemotactic protein-3, and fibroblast-induced cytokine: three new chemokines induce chemotaxis and activation of basophils. J Immunol 1994;153:3155-9.

3. **Altman LC, Munk Z, Seltzer J. et al.** A placebo-controlled, dose-ranging study of montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist. Montelukast Asthma Study Group J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 50-6.

4. **Alvi A.; Joyner-Triplett N.** Acute epistaxis : how to spot the source and to stop the flow. Postgrad Med 1996 ; 99 : 83-96.

5. **Andersson M, Andersson P, Pipkorn U.** Topical glucocorticosteroids and allergen-induced increase in nasal reactivity: relationship between treatment time and inhibitory effect. J Allergy Clin Immunol 1988;82:1019-26.

6. **Andersson M, Andersson P, Pipkorn U.** Allergen-induced specific and non-specific nasal reactions: reciprocal relationship and inhibition by topical glucocorticosteroids. Acta Otolaryngol (Stockh) 1989;107:270-7.

7. **Aoki F.Y. & Crowley J.C.** (1976) Distributionan d removal of human serum albumin-technetium 99m instilled intranasally. Br. J. Clin. Pharmacol. 3, 869–878.

8. **Atsuta J, Plitt J, Bochner BS, Schleimer RP.** Inhibition of VCAM-1 expression in human bronchial epithelial cells by glucocorticoids. Am J Respir Cell Mol Biol 1999;20:643-50.

9. **Bamford O.S.&Eccles R.** The central reciprocal control of nasal vasomotor oscillations. P.ugers Arch. 1982; 394: 139–143.

10. **Baraniuk JN.** Pathogenesis of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1997;99:S763-72.

11. **Baraniuk JN.** Neuropeptides. Am J Rhinol 1998 ; 12 : 9-16.

12. **Barnes NC, Pujet JC.** Pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist: results of the first European, placebo controlled, multicentre clinical study in asthma Thorax 1997; 52: 523–7.

13. **Baroody F, Lichtenstein L, Kagey-Sobotka A, Proud D, Naclerio R.** Topical steroids inhibit antigen-induced nasal hyperreactivity to histamine [abstract]. J Allergy Clin Immunology 1989; 82:163.

14. **Baroody FM, Rouadi P, Driscoll PV, Bochner BS, Naclerio RM.** Intranasal beclomethasone reduces allergen-induced symptoms and superficial mucosal eosinophilia without affecting submucosal inflammation. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:899-906.

15. **Bascom R, Wachs M, Naclerio RM, Pipkorn U, Galli SJ, Lichtenstein LM.** Basophil influx occurs after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 580-9.

16. **Bateman N.D., Whymark A.D., Clifton N.J. et al.** (2002) A study of intranasal distribution of azelastine hydrochloride aqueous nasal spray with different spray techniques. Clin Otolaryngol. 27: 327–30.

17. **Baumgarten CR, Togias AG, Naclerio RM, Lichtenstein LM, Norman PS, Proud D.** Influx of kininogens into nasal secretions after antigen challenge of allergic individuals. J Clin Invest 1985;76:191-7.

18.**Bellussi L, Passali F. M., Damiani V. et coll.** Prevention of relapsing rhino-sinusal polyposis : efficacity of intranasal furosemide in 104 patients. Clin Exp All Rew 2003 ;3: 58-60.

19.**Bende M, Lindqvist N, Pipkorn U.** Effect of a topical glucocorticoid, budesonide, on nasal mucosal blood flow as measured with 133Xe wash-out technique. Allergy 1983;38:461-4.

20.**Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, Barkans JR, Moqbel R, Schwartz LB, et al.** Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. J Allergy Clin Immunol 1992;89:877-83.

21. **Beran B ; Petrusson M.** Occurence of epistaxis in habitual nose-bleeders and analysis of some etiological factors. J Otol Rhinol Laryngol 1986 ; 48 : 297-303.

22. **Bergstrom M., Cass L.M., Valind S. et al.** (1999) Deposition and disposition of [11C]zanamivir following administration as an intranasal spray. Evaluation with positron emission tomography. Clin Pharmacokinet 36 (Suppl. 1), 33–9.

23. **Berridge M.S., Heald D.L., Muswick G.J. et al.** (1998) Biodistribution and kinetics of nasal carbon-11-triamcinolone acetonide. J Nucl Med 39, 1972–7.

24. **Bertrand, Doyen, Eloy.** “Triosite Implants and Fibrin Glue in the Treatment of Atrophic Rhinitis: Technique and Results.” Laryngoscope (106): May 1996:652-57.

25. **Birchall MA, Henderson JC, Studham JM, Phillips I, Pride NB, Fuller RW.** The effect of topical fluticasone propionate on intranasal histamine challenge in subjects with perennial allergic rhinitis. Clin Otolaryngol 1995;20:204-10.

26. **Bischoff SC, Krieger M, Brunner T, Rot A, von Tscharner V, Baggiolini M, et al.** RANTES and related chemokines activate human basophil granulocytes through different G protein-coupled receptors. Eur J Immunol 1993;23:761-7.

27. **BlomHM, GodthelpT, FokkensWJ, JanAK, HolmAF, Vroom TM et al.** Mast cells eosinophils and igE-positive cells in the nasal mucosa of patients with vasomotor rhinitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 1995 ; 252 (suppl) : S33-S39.

28. **Blom HM, Godthelp T, Fokkens WJ, Klein-Jan A, Mulder PG, Rijntjes E.** The effect of nasal steroid aqueous spray on nasal complaint scores and cellular infiltrates in the nasal mucosa of patients with nonallergic, noninfectious perennial rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1997;100:739-47.

29. **BlomHM, VanRijswijk JB, Garrelds IM, Mulder PG, Timmermans T, Gerth Van Wijk R.** Intranasal capsaicin is efficacious in non-allergic, non-infectious perennial rhinitis. A placebo-controlled study. Clin Exp Allergy 1997 ; 27 : 796-801

30. **Bochner BS, Schleimer RP.** The role of adhesion molecules in human eosinophil and basophil recruitment. J Allergy Clin Immunol 1994;94:427-38.

31. **Bochner BS, Sterbinsky SA, Knol EF, Katz BJ, Lichtenstein LM, Mac-Glashan DW Jr, et al.** Function and expression of adhesion molecules on human basophils. J Allergy Clin Immunol 1994;94:1157-62.

32. **Bochner BS, Sterbinsky SA, Briskin M, Saini SS, MacGlashan DW Jr.** Counter-receptors on human basophils for endothelial cell adhesion molecules. J Immunol 1996;157:844-50.

33. **Boner Attilio L.** Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S32-9.

34. **Borum P, Gronborg H, Mygind N.** Seasonal allergic rhinitis and depot injection of a corticosteroid: evaluation of the efficacy of medication early and late in the season based on detailed symptom recording. Allergy 1987;42:26-32.

35. **Borum S, Nielsen K, Bisgaard H, Mygind N.** Experimentally induced nasal secretion does not reduce the efficacy of intranasal levocabastine. Rhinology 1999;36:153-6.

36. **Bousquet J, Fayol C, Marquis P, Valentin B et Burtin B.** Evaluation de la qualité de vie chez des patients ayant une rhinite allergique perannuelle par la version française du questionnaire SF-36 sur l'état de santé. J Allergy Clin Immunol ; 1994, 94 : 182-8.

37. **Bousquet J, Gaudano EM, Palma Carlos AG, Staudinger H.** A 12-week, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ebastine, 10 and 20 mg once daily, in the treatment of perennial allergic rhinitis. Allergy 1999;54:562-8.

38. **Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N.** Allergic rhinitis and its impact on asthma. JAllergy Clin Immunol 2001;108 (5 Suppl):S147–334.

39. **Bousquet J V, Ancauwenberge P, Khaltaev N.** AIlergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)- Executive summary. Allergy 2002;57 (9): 841–55.

40. **Bousquet, J., Annesi-Maesano, I., Carat, F., Léger, D., Rugina, M., Pribil, C., El Hasnaoui,A.&Chanal,I.** (2005) Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis :DREAMS study group. Clinical & Experimental Allergy 35 (6), 728-732. doi: 10.1111/j.1365-2222. 2005. 02274.x

41. **Bousquet J., Denarteau N, Mullol J. et coll.** Costs associated with persistent allergic rhinitis are reduced by levocetirizine. Allergy 2005: 60: 788–794 Copyright _ Blackwell Munksgaard 2005]

42. **Bradding P, Feather IH,Wilson S, Bardin PG, Heusser CH, Holgate ST, et al.** Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects: the mast cell as a source of IL-4, IL-5, and IL- 6 in human allergic mucosal inflammation. J Immunol 1993; 151: 3853-65.

43. **Bradding P, Feather IH, Wilson S, Holgate ST, Howarth PH.** Cytokine immunoreactivity in seasonal rhinitis: regulation by a topical corticosteroid. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1900-6.

44. **Bradding P, Okayama Y, Howarth PH, Church MK, Holgate ST.** Heterogeneity of human mast cells based on cytokine content. J Immunol 1995; 155: 297-307.

45. **Bradding P, Mediwake R, Feather IH, Madden J, Church MK, Holgate ST, et al.** TNF alpha is localized to nasal mucosal mast cells and is released in acute allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 1995; 25: 406-15.

46. **Broms P.** (1982) Rhinomanometry. III. Procedures and criteria for distinction between skeletal stenosis and mucosal swelling. Acta Otolaryngol. (Stockholm) 94, 361-70.

47. **Brostjan C, Anrather J, Csizmadia V, Stroka D, Soares M, Bach FH, et al.** Glucocorticoid-mediated repression of NFkappaB activity in endothelial cells does not involve induction of IkappaBalpha synthesis. J Biol Chem 1996;271:19612-6.

48. **Brunner T, Heusser CH, Dahinden CA.** Human peripheral blood basophils primed by interleukin 3 (IL-3) produce IL-4 in response to immunoglobulin E receptor stimulation. J Exp Med 1993;177:605-11.

49. **Butterfield JH, Ackerman SJ, Weiler D, Eisenbrey AB, Gleich GJ**. Effects of glucocorticoids on eosinophil colony growth. J Allergy Clin Immunol 1986;78:450-7.

50. **Buyant M.L., Brown P., Gurevich N. et al.** (1999). Comparison of the clearance of radiolabelled nose drops and nasal spray as mucosally delivered vaccine. Nucl. Med. Commun. 20, 171–174. _ 2004 Blackwell Publishing Ltd, Clinical Otolaryngology, 29: 201–5.

51. **Calhoun WJ, Lavins BJ, Minkwitz MC, Evans R, Gleich GJ, Cohn J.** Effect of zafirlukast (Accolate) on cellular mediators of inflammation: bronchoalveolar lavage fluid findings after segmental antigen challenge Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1381–9.

52. **Cameron LA, Durham SR, Jacobson MR, Masuyama K, Juliusson S, Gould HJ, et al.** Expression of IL-4, Cepsilon RNA, and Iepsilon RNA in the nasal mucosa of patients with seasonal rhinitis: effect of topical corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 1998;101: 330-6.

53. **Cauna N. & Cauna D.** (1975) The ne structure and innervation of cushion veins of the human nasal respiratory mucosa. Anat. Rec. 181, 1–16.

54. **Cave Alison, Peter Arlett, Ennis Lee.** Inhaled and nasal corticosteroids: Factors affecting the risks of systemic adverse effects. Pharmacology & Therapeutics 83 (1999) : 153–79.

55. **Chalton R., Mackay I., Wilson R. et al.** (1985) Double blind, placebo controlled trial of betamethasone nasal drops for nasal polyposis. BMJ 291, 788.

56. **Chaplin MD, Cooper WC, Segre EJ, Oren J, Jones RE, Nerenberg C.** Correlation of flunisolide plasma levels to eosinopenic response in humans. J Allergy Clin Immunol 1980;65:445-53.

57. Chih – Jaan Tai and Pa-Chun Wang. Comparisons of two intranasal corticosteroid preparations in treating allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129: 518-25.

58. Ciprandi G, Cirrillo I. ; Vizzaccaro A. et coll. ; Seasonal and perennial allergic rhinitis: is this classification adherent to real life? Allergy 2005: 60: 882–887 Copyright _ Blackwell Munksgaard 2005]

59. Ciprandi G. ; Marseglia G.L. ; Kliersy C et al. relationship between allergic inflammation and nasal airflow in children with persistent allergic rhinitis due to mite sensitization. Allergy 2005; 60 : 957-60.

60. Claudet I, Fries F. Danger of nasal vasoconstrictors in infants. A propos of a case. Arch Pediatr. 1997 Jun; 4(6):538-41.

61. Cockcroft DW, Murdock Ky. Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate, and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses, and increased bronchial responsiveness to histamine J Allergy Clin Immunol 1987; 79: 734–740.

62. Cohan VL, Undem BJ, Fox CC, Adkinson NF Jr, Lichtenstein LM, Schleimer RP. Dexamethasone does not inhibit the release of mediators from human mast cells residing in airway, intestine, or skin. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 951-4.

63. Consensus Statement on the Treatment of Allergic Rhinitis. Allergy 2000: 55: 116-34

64. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER, Jr. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 106:500–6.

65. **Cox G, Ohtoshi T, Vancheri C, Denburg JA, Dolovich J, Gauldie J, et al.** Promotion of eosinophil survival by human bronchial epithelial cells and its modulation by steroids. Am J Respir Cell Mol Biol 1991; 4:525-31.

66. **Crimi E, Brusasco V, Crimi P.** Effect of nedocromil sodium on the late asthmatic reaction to bronchial antigen challenge J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 985–90.

67. **Crooke ST, Sarau HM, Saussy D, Winkler J, Foley J.** Signal transduction processes for the LTD4 receptor Adv Prost Thromb Leuko Res 1990; 20: 127–37.

68. **Dahl R., Nielsen L. P., Kips J. et coll.** Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. Allergy 2005: 60: 875–881 Copyright _ Blackwell Munksgaard 2005.

69. **Davies RJ. et al.** The effect of intranasal azelastine and beclomethasone on the symptoms ans signs of nasal allergy in patients with perennial allergic rhinitis. Rhinology 1993;31:159-64.

70. **Davis S.S. & R. Eccles.** Nasal congestion: mechanisms, measurement and medications. Core information for the clinician. (2004) Clin Otolaryngol 29, 659–66.

71. **Day JH, Buckeridge DL, Clark RH, Briscoe MP, Phillips R.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, controlled antigen delivery study of the onset of action of aerosolized triamcinolone acetonide nasal spray in subjects with ragweed-induced allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1996; 97:1050-7.

72. **Day H James, Maureen P. Briscoe, Elizabeth Rafeiro, Anne K Ellis.** Onset of action of intranasal budesonide (Rhinocort Aqua) in seasonal allergic rhinitis studied in a controlled exposure model. J Allergy Clin Immunol 2000;105: 489-94.

73. **De Graaf-In't Veld C, Garrelds IM, Jansen AP, Van Toorenenbergen AW, Mulder PG, Meeuwis J et al.** Effect of intranasal fluticasone propionate on the immediate and late allergic reaction and nasal hyperreactivity in patients with a house dust mite allergy. Clin Exp Allergy 1995 ; 25 : 966-73.

74. **De Graaf-In't Veld C, Koenders S, Garrelds IM, Gerth Van Wijk R.** The relationships between nasal hyperreactivity, quality of life and nasal symptoms in perennial allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1996 ; 98 : 508-13.

75. **Diamant Z, Timmers MC, van der Veen H, et al.** Effect of inhaled heparin on allergen-induced early and late asthmatic responses in patients with atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153:1790-5.

76. **Di Lorenzo G., F. Gervasi, A. Drago, M. Esposito Pellitteri et coll..** Comparison of the effects of fluticasone propionate, aqueous nasal spray and levocabastine on inflammatory cells in nasal lavage and clinical activity during the pollen season in seasonal rhinitics. Clinical and Experimental Allergy, 1999; 29: 1367-77.

77. **Dixon RA, Diehl RE, Opas E. et al.** Requirement of a 5-lipoxygenase -activating protein for leukotriene synthesis. Nature 1990; 343: 282-4.

78. **Dowley A.C. & Homer J.J.** (2001) The effect of inferior turbinate hypertrophy on nasal spray distribution to the middle meatus. Clin. Otolaryngol. 26, 488-90.

79. **Drake-Lee A.B.** (1997) Nasal Polyps. In Scott-Brown's Otolaryngology, Kerr A.G. (ed.): 4/10/1–16. Butterworth- Heinemann, Oxford.

80. **Druce HW; Wright RH; Kossof D; Kalliner MA**. Cholinergic nasal hyperreactivity in atopic subjects. J Allerg Clin Immunol 1985; 76 : 445-52.

81.Eccles R. & Lee R. The influence of the hypothalamus on the sympathetic innervation of the nasal vasculature of the cat. Acta Otolaryngol. (Stockholm) 1981; 91, 127–34.

82.Eccles R., Bende M. & Widdicombe J.G. (1987) Nasal blood vessels. In Allergic and Vasomotor Rhinitis Pathophysiological Aspects, Mygind N. & PipKorn U. (eds): 63–76. Munksgaard, Copenhagen.

83.Eccles R., Jawad M.S. & Morris S. The effects of oral administration of (-)- menthol on nasal resistance to airflow and nasal sensation of air.ow in subjects suffering from nasal congestion associated with the common cold. J Pharm Pharmacol. 1990; 42, 652–4.

84.Eccles R. (2000) Nasal airflow in health and disease. Acta Otolaryngol. (Stockholm) 120, 580–95.

85.Edsbacker S, Andersson KE, Ryrfeldt A. Nasal bioavailability and systemic effects of the glucocorticoid budesonide in man. Eur J Clin Pharmacol 1985 ; 29 : 477-81.

86.Enerback L, Pipkorn U, Granerus G. Intraepithelial migration of nasal mucosal mast cells in hay fever. Int Arch Allergy Appl Immunol 1986;80:44-51.

87.Enerback L, Pipkorn U, Olofsson A. Intraepithelial migration of mucosal mast cells in hay fever: ultrastructural observations. Int Arch Allergy Appl Immunol 1986; 81: 289-97.

88.Facon Frédéric. La polypose naso-sinusienne: analyses statistiques à propos de 403 patients opérés. Faculté de Médecine de Marseille ; Thèse 2002.

89.Fianagan P. & Eccles R. Spontaneous changes of unilateral nasal airflow in man. A re-examination of the ‘nasal cycle’. Acta Otolaryngol. (Stockholm) 1997; 117: 590–5.

90.**Fisher E.W., Liu M. & Lund V.J.** The nasal cycle after deprivation of air.ow: a study of laryngectomy patients using acoustic rhinometry. Acta Otolaryngol. (Stockholm) 1994; 114: 443–6.

91.**Fisher E.W.** Acoustic rhinometry. Clin. Otolaryngol. 1997; 22, 307–317.

92.**Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Blom H, Mulder PG, Vroom TM, et al.** Dynamics of mast cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and non-allergic controls: a biopsy study. Clin Exp Allergy 1992; 22: 701-10.

93.**Fokkens W.J., Godthelp T., Holm A.F. et al.** (1997) Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. Allergy 52: 29–32.

94.**Fox N.** (1931) The chronic effect of epinephrine and ephedrine on the nasal mucosa. Arch. Otolaryngol. 13: 73–79.

95.**Frieri M, Therattil J, Chavarria V, Cosachov J, Kumar NS, Wang SF, et al.** Effect of mometasone furoate on early and late phase inflammation in patients with seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 431-7.

96.**Garrelds IM, De Graaf-In't Veld C, Jansen AP, Gerth Van Wijk R, Zijlstra FJ.** Effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray treatment on platelet activating factor and eiconasoid production by nasal mucosain patients with a house dust mite allergy. Mediat Inflamm 1994 ; 3 : 381-5.

97.**Garrelds IM,DeGraaf-In't Veld C, NahoriMA, Boris Vargaftig B, Gerth Van Wijk R, Zijlstra FJ.** Interleukin-5 and eosinophil cationic protein in nasal lavages of rhinitis patients. Eur J Pharmacol 1995 ; 275 : 295-300.

98.**Garrigo J, Danta I, Ahmed T.** Time course of the protective effect of inhaled heparin on exercise-induced asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153:1702-7.

99. **Gazis A.G., Homer J.J., Henson D.B. et al.** The effect of six 0weeks topical nasal betamethasone drops on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis. Clin. Otolaryngol. 1999; 24, 495–8.

100. **Gerth Van Wijk R, Dieges PH.** Comparison of nasal responsiveness to histamine, methacholine and phentolamine in allergic rhinitis patients and controls. Clin Allergy 1987;17:563-70.

101. **Ghaffar O, Laberge S, Jacobson MR, Lowhagen O, Rak S, Durham SR, et al.** IL-13 mRNA and immunoreactivity in allergen-induced rhinitis: comparison with IL-4 expression and modulation by topical glucocorticoid therapy. Am J Respir Cell Mol Biol 1997;17:17-24.

102. **Godding V, Stark JM, Sedgwick JB, Busse WW.** Adhesion of activated eosinophils to respiratory epithelial cells is enhanced by tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta. Am J Respir Cell Mol Biol 1995;13:555-62.

103. **Godfrey M, Maunsell K, Pearson R.** Prednisolone snuff in hay fever: a controlled trial. Lancet 1957;1:767.

104. **Godthelp T, Holm AF, Blom H, Klein-Jan A, Rijntjes E, Fokkens WJ.** The effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on nasal mucosal inflammation in perennial allergic rhinitis. Allergy 1995;50:21-4.

105. **Gomez E, Clague JE, Gatland D, Davies RJ.** Effect of topical corticosteroids on seasonally induced increases in nasal mast cells. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:1572-3.

106. **Goose J, Blair AM.** Passive cutaneous anaphylaxis in the rat, induced with two homologous reagin-like antibodies and its specific inhibition with disodium cromoglycate Immunology 1969; 16: 749–60

107. Graf P. Long-term use of oxy- and xylometazoline nasal sprays induces rebound swelling, tolerance and nasal hyperreactivity. Rhinology 1996; 34, 9–13.

108. Gray Henry. Anatomy of the human body. Organon olfactorius – the nose. 1918.

109. Gronborg H, Bisgaard H, Romeling F, Mygind N. Early and late nasal symptom response to allergen challenge: the effect of pretreatment with a glucocorticosteroid spray. Allergy 1993;48: 87-93.

110. Haight J.S. & Cole P. (1983) Nasal responses to local unilateral stimuli in man. Rhinology 21: 67–72.

111. Hallworth G.W. & Padfield J.M. (1986) A comparison of the regional deposition in a model nose of a drug discharged from metered aerosol and metered-pump nasal delivery systems. J Allergy Clin Immunol. 77: 348-53.

112. Hardy J.G., Lee S.W. & Wilson C.G. (1985) Intranasal drug delivery by spray and drops. J. Pharm. Pharmacol. 37: 294–7.

113. Hasegawa M. (1982) Nasal cycle and postural variations in nasal resistance. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 91: 112–4.

114. Hasegawa M. Posture-induced nasal obstruction in patients with allergic rhinitis. Clin Otolaryngol. 1994; 19: 135–7.

115. Hasegawa T, Sorensen L, Dohi M, Rao NV, Hoidal JR, Marshall BC. Induction of urokinase-type plasminogen activator receptor by IL-1 beta. Am J Respir Cell Mol Biol 1997;16: 683-92.

116. Heetderks D. Observations on the reaction of normal nasal mucosa membrane. Am J Med Sci 1927; 174 : 231–44.

117. **Heise CE, O'Dowd BF, Figueroa DJ. et al.** Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor J Biol Chem 2000; 275: 30531–6.

118. **Herkner H.; Laggner AN.; Mullner M.** Hypertension in patients presenting with epistaxis. Ann Emerg Med 2000 ; 35 : 126-30.

119. **Herkner H. ; Havel C. ; Mullner M.** Active epistaxis at ED presentation is associated with arterial hypertension. Am J. Emerg Med 2002 ; 20 : 92-5.

120. **Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, Mulder PG, Vroom TM, Rijntjes E.** Effet of 3 months' nasal steroid therapy on nasal T cells and Langerhans cells in patients suffering from allergic rhinitis. Allergy 1995;50:204-9.

121. **Holt PG**. Immune tolerance and protection against allergic sensitization. Allergy 1995;50:34-6.

122. **Homer J.J. & Raine C.H.** Anen doscopic photographic comparisonof nasal drug delivery by aqueous spray. Clin Otolaryngol. 1998; 23, 560–3.

123. **Homer J.J., Maughan J. & Burniston M.** A quantitative analysis of the intranasal delivery of topical nasal drugs to the middle meatus: spray versus drop administration. J Laryngol 2002; 116: 10–13.

124. **Horak F, Matthes H.** The protective action of fluocortin butylester (FCB) in the nasal antigen provocation test: a controlled double-blind, crossover study. Ann Allergy 1982; 48: 305-8.

125. **Howarth P.** Treatment of allergic rhinitis. In: Schleimer R, Busse W, O'Byrne P, editors. Inhaled glucocorticoids in asthma. New York: Marcel Dekker, Inc; 1997: 521-50.

126. **Howarth P.** Mucosal inflammation and allergic rhinitis. In: Naclerio R, Durham S, Mygind N, editors. Rhinitis: Mechanisms and management. New York: Marcel Dekker; 1999: 109-34.

127. **Howarth P. H.** Assessment of antihistamines efficacy and potency. Clinical and Experimental Allergy, 1999 ; 29, supplement 3 : 87-97.

128. **Hutchison KA, Scherrer LC, Czar MJ, Stancato LF, Chow YH, Jove R, et al.** Regulation of glucocorticoid receptor function through assembly of a receptor-heat shock protein complex. Ann N Y Acad Sci 1993;684:35-48.

129. **Igarashi Y, Kaliner MA, Hausfeld JN, Irani AA, Schwartz LB, White MV.** Quantification of resident inflammatory cells in the human nasal mucosa. J Allergy Clin Immunol 1993;91:1082-93.

130. **Igarashi Y, Goldrich MS, Kaliner MA, Irani AM, Schwartz LB, White MV.** Quantitation of inflammatory cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and normal subjects. J Allergy Clin Immunol 1995;95: 716-25.

131. **Iliopoulos O, Baroody FM, Naclerio RM, Bochner BS, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM.** Histamine-containing cells obtained from the nose hours after antigen challenge have functional and phenotypic characteristics of basophils. J Immunol 1992;148:2223-8.

132. **Ipratropium bromure**. Drugs 1980; 20:237.

133. **Ipratropium Bromure** : **review**. Drug Intell Clin Pharm 1985;19:5-12 (REVUE).

134. **Ipratropium Bromure : Symposium.** Am J Med 1986; 81, Suppl (5A): 1-102.

135. **Ipratropium Bromure.** Med. Lett. (Edition française) ; 9 : 77-80.

136. **Ipratropium Bromure**. N Engl J Med 1988;319 : 486-494 (Review).

137. **Ipratropium Bromure**. Inpharma 1987 ; 592 :19.

138. **Irifune Mohiriho ; Ogino Satoshi ; Harada Tamotsu ; Abe Yoshiyuki.** Topical treatment of nasal polyps with a beclomethasone dipropionate powder preparation. Auris Nasus Larynx 26 1999: 49–55.

139. **Israel E, Cohn J, Dube L, Drazen JM.** Effects of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma JAMA 1996; 275: 931-6.

140. **Juliusson S, Holmberg K, Karlsson G, Enerback L, Pipkorn U.** Mast cells and mediators in the nasal mucosa after allergen challenge: effects of four weeks' treatment with topical glucocorticoid. Clin Exp Allergy 1993;23: 591-9.

141. **Juliusson S, Aldenborg F, Enerback L.** Proteinase content of mast cells of nasal mucosa: effects of natural allergen exposure and of local corticosteroid treatment. Allergy 1995; 50:15-22.

142. **Karagama Y.G., Lancaster J.L., Karkanevatos A. et al.** Delivery of nasal drops to the middle meatus: which is the best head position? Rhinology 2001; 39 : 226–9.

143. **Karlsson MG, Davidsson A, Viale G, Graziani D, Hellquist HB.** Nasal messenger RNA expression of interleukins 2, 4, and 5 in patients withallergic rhinitis. Diagn Mol Pathol 1995;4:85-92.

144. **Kayarkar R., Clifton N.J. & Woolford T.J.** An evaluation of the best head position for instillation of steroid nose drops. Clin Otolaryngol 2002 ; 27, 18–21.

145. **Kayser R.** Die exacte messung der luftdurchgangigkeit der nase. Arch Laryngol Rhinol 1895 ; 3, 101–20.

146. **Keen MS.** Moran WJ. Controle of epistaxis in the multiple trauma patient. Laryngoscope 1985 ; 95 : 874-5.

147. **Keith P., Nieminen J., Hollingworth K. et al.** Efficacy and tolerability of .uticasone propionate nasal drops 400 lg once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis inadults. Clin. Exp. Allergy 30, 1460–1468 _ 2004 Blackwell Publishing Ltd, Clinical Otolaryngology, 2000; 29, 201–5.

148. **Kirkegaard J, Secher C, Borum P, Mygind N.** Inhibition of histamineinduced nasal symptoms by the H1 antihistamine chlorpheniramine maleate: demonstration of topical effect. Br J Dis Chest 1983;77:113-22.

149. **Kleinert H, Euchenhofer C, Ihrig-Biedert I, Forstermann U.** Glucocorticoids inhibit the induction of nitric oxide synthase II by down-regulating cytokine-induced activity of transcription factor nuclear factorkappa B. Mol Pharmacol 1996;49:15-21.

150. **Klementsson H, Svensson C, Andersson M, Venge P, Pipkorn U, Persson CG.** Eosinophils, secretory responsiveness and glucocorticoidinduced effects on the nasal mucosa during a weak pollen season. Clin Exp Allergy 1991;21:705-10.

151. **Kluytmans J.** Reduction of surgical sites infections in major surgery by elimination of nasal carriage of staphylococcus aureus. Journal of Hos@ol Infection (I 998) 40: S25-S29.

152. **Knutsson U, Stierna P, Marcus C, Carlstedt-Duke J, Carlstrom K, Bronnegard M.** Effects of intranasal glucocorticoids on endogenous glucocorticoid peripheral and central function. J Endocrinol 1995;144:301-10.

153. **Konno A,Yamakoshi T, Terada N, Fujita Y.** Mode of action of a topical steroid on immediate phase reaction after antigen challenge and nonspecific nasal hyperreactivity in nasal allergy. Int Arch Allergy Immunol 1994;103:79-87.

154. **Krempl GA.; Noorily AD.** Use of oxymetazoline in the management of epistaxis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995 ; 104 : 704-6.

155. **Kubba H., Spinou E. & Robertson A.** The effect of head positiononthe distribution of drops withinthe nose. Am J Rhinol. 2000; 14, 83–6.

156. **Kuna P, Reddigari SR, Schall TJ, Rucinski D, Sadick M, Kaplan AP.** Characterization of the human basophil response to cytokines, growth factors, and histamine releasing factors of the intercrine/chemokine family. J Immunol 1993;150:1932-43.

157. **Kuna P, Lazarovich M, Kaplan AP**. Chemokines in seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1996;97:104-12.

158. **Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, Vikka V, Spur BW, Lee TH.** Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatics airways Lancet 1993; 341: 989–90.

159. **Lam BK, Owen WF Jr, Austen KF, Soberman RJ.** The identification of a distinct export step following the biosynthesis of leukotriene C4 by human eosinophils J Biol Chem 1989; 264: 12885–9.

160. **Lam BK, Penrose JF, Freeman GJ, Austen KF.** Expression cloning of a cDNA for human leukotriene C4 synthase, an integral membrane protein conjugating reduced glutathione to leukotriene A4 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1994; 91: 7663–7.

161. **Laviolette M, Malmstrom K, Lu S. et al.** Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1862–6.

162. Lebel B, Bousquet J, Chanez P. et al. Spontaneous and non-specific release of histamine and PGD2 by bronchoalveolar lavage cells from asthmatic and normal subjects: effect of nedocromil sodium Clin Allergy 1988; 18: 605–13.

163. LeVan TD, Behr FD, Adkins KK, Miesfeld RL, Bloom JW. Glucocorticoid receptor signaling in a bronchial epithelial cell line. Am J Physiol 1997; 272: L838-43.

164. Li H, Sim TC, Alam R. IL-13 released by and localized in human basophils. J Immunol 1996; 156:4833-8.

165. Li H, Sim TC, Grant JA, Alam R. The production of macrophage inflammatory protein-1 alpha by human basophils. J Immunol 1996;157: 1207-12.

166. Liden J, Delaunay F, Rafter I, Gustafsson J, Okret S. A new function for the C-terminal zinc finger of the glucocorticoid receptor: Repression of RelA transactivation. J Biol Chem 1997;272: 21467-72.

167. Lilly CM, Nakamura H, Kesselman H, Nagler-Anderson C, Asano K, Garcia-Zepeda EA, et al. Expression of eotaxin by human lung epithelial cells: induction by cytokines and inhibition by glucocorticoids. J Clin Invest 1997;99:1767-73.

168. Lindel B. Et coll. Allergy and cancer. Allergy 2005: 60: 1116–1120 Copyright _ Blackwell Munksgaard 2005.

169. Lindqvist N, Holmberg K, Pipkorn U. Intranasally administered budesonide, a glucocorticoid, does not exert its clinical effect through vasoconstriction. Clin Otolaryngol 1989;14:519-23

169*.“L’obstruction nasale”: la lettre d’oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. N°243, mai 1999.

170. **London SD.** A reliable medical treatment for recurrent mild anterior epistaxis. Laryngoscope 1999 ; 109 : 1535-7.

171. **Lund V.J.** Objective assessment of nasal obstruction. Otolaryngol. Clin N Am 1989; 22: 279–90.

172. **Lund V.** International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis: International Rhinitis Management Working Group. Allergy 1994; 49:1-34.

173. **Lundgren JD, Shelhamer JH.** Pathogenesis of airway mucus hypersecretion. J Allergy Clin Immunol 1990;85:399-417.

174. **Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q. et al.** Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor Nature 1999; 399: 789–93.

175. **Mabry R.L.** Surgery of the inferior turbinates: how much and when? Otolaryngol. Head Neck Surg. 1984; 92: 571–6.

176. **Mabry, Richard L.** Recent advances in pharmacotherapy of allergic rhinitis. Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery. December 1999; 7(6): 375.

177. **MacDonald SM, Lichtenstein LM, Proud D, Plaut M, Naclerio RM, MacGlashan DW, et al**. Studies of IgE-dependent histamine releasing factors: heterogeneity of IgE. J Immunol 1987;139: 506-12.

178. **Malm L, Wihl JA, Lamm CJ, Lindqvist N.** Reduction of metacholineinduced nasal secretion by treatment with a new topical steroid in perennial non-allergic rhinitis. Allergy 1981; 36: 209-14.

179. **Manfredini R. ; Portaluppi F. ; Salmi R. ; Martini A. ; Gallerani M.** Circadian variation in onset of epistaxis : analysis of hospital admissions. BMJ 2000 ; 321 : 1112.

180. **Masuyama K, Rak S, Jacobson M, Lowhagen O, Hamid Q, Durham S.** Rhinitis at the cellular level. Eur Respir Rev 1994; 4: 252-5.

181. **Masuyama K, Jacobson MR, Rak S, Meng Q, Sudderick RM, Kay AB, et al.** Topical glucocorticosteroid (fluticasone propionate) inhibits cells expressing cytokine mRNA for interleukin-4 in the nasal mucosa in allergen-induced rhinitis. Immunology 1994; 82: 192-9.

182. **Masuyama K, Till SJ, Jacobson MR, Kamil A, Cameron L, Juliusson S, et al.** Nasal eosinophilia and IL-5 mRNA expression in seasonal allergic rhinitis induced by natural allergen exposure: effect of topical corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 610-7.

183. **Matsumoto T, Funk CD, Radmark O, Hoog JO, Jornvall H, Samuelsson B.** Molecular cloning and amino acid sequence of human 5-lipoxygenase. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 26–30.

184. **Mattoli S, Vittori E, Marini M.** Corticosteroids downregulate the increased expression of GM-CSF, IL6 and IL8 in bronchial epithelium of asthmatic patients [abstract]. J Allergy Clin Immunol 1992; 89:164.

185. **McDowall J, Mackie A, Ventresca G, Bye A.** Pharmacokinetics and bioavailability of intranasal fluticasone in humans. Clin Drug Invest 1997; 14:44.

186. **Mc Garry GW.** Drug-induced epistaxis. J R Soc Med 1990 ; 83 : 165.

187. **Mc Garry GW. ; Moulton C.** The first aid management of epistaxis by accident and emergency department staff. Arch Emerg Med 1993 ; 10 : 298-300.

188. **Mc Garry GW. ; Gatehouse S. ; Hinnie J.** Relation between alcohol and nose bleeds. BMJ 1994 ; 309 : 640.

189. **Mc Ghee J., Mestecky J., Ogra PL., Bienemstock J.:** Recent advances in mucosal immunology. Adv Exp Med Bio 1987 ; 216: 1897.

190. **McKay LI, Cidlowski JA.** Cross-talk between nuclear factor-kappa B and the steroid hormone receptors: mechanisms of mutual antagonism. Mol Endocrinol 1998;12:45-56.

191. **McTavish D. et al.** Azelastine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. Drugs 1989;38:778-800.

192. **Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C.** Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. J Immunol 1996;156:4422-8.

193. **Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA, Furukawa CT, Grossman J, LaForce CF, et al.** A dose-ranging study of fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis assessed by symptoms, rhinomanometry, and nasal cytology. J Allergy Clin Immunol 1990;86: 221-30.

194. **Meltzer EO, Orgel HA, Rogenes PR, Field EA.** Nasal cytology in patients with allergic rhinitis: effects of intranasal fluticasone propionate. J Allergy Clin Immunol 1994;94:708-15.

195. **Meltzer EO. et al.** Azelastine nasal spray in the management of seasonnal allergic rhinitis. Ann. Allergy 1994;72:354-9.

196. **Meqbel R, Cromwell O, Kay AB.** The effect of nedocromil sodium on human eosinophil activation Drugs 1989; 37, Suppl.1: 19–22

197. **Middleton Paul** : the management of epistaxis. Emergency Medicine Australasia 16 Issue 5-6 : 428 - October 2004doi:10.1111/j.1742-6723.2004. 00646.x.

198. **Moneret-Vautrin DA., Wayoff M., Kenny G.** : le système immunologique local rhino-sinusien. An. D'oto-laryngologie 1992 ; 109 : 162-6.

199. **Moren F., Bjornek K., Klint T. et al.** (1988) A comparative distribution study of two procedures for administration of nose drops. Acta Otolaryngol. 106:286–90.

200. **Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, Lopez E, Fernandez JC, et al.** Cytokine gene expression and release from epithelial cells: a comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. Clin Exp Allergy 1995;25:607-15.

201. **Mygind N.** Glucocorticoids and rhinitis. Allergy 1993 ; 48 : 476-490.

202. **Mygind N, Lund V.** Topical corticosteroid therapy of rhinitis. Clin Immunother 1996;5:122-36.

203. **Mygind Niels, Nielsen L. P., Hoffmann H-J et al.** Mode of action of intranasal corticoids. J Allergy Clin Immun. 2001; 108, 1:S16-S22.

204. **Mygind Niels**. Oral versus nasal cortical therapy and pharmakokinetics. WAO Educational Programs. March 2005.

205. **Naclerio RM, Adkinson NF Jr, Creticos PS, Baroody FM, Hamilton RG, Norman PS**. Intranasal steroids inhibit seasonal increases in ragweed-specific immunoglobulin E antibodies. J Allergy Clin Immunol 1993;92:717-21.

206. **Naclerio RM, Hubbard W, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Proud D.** Origin of late phase histamine release. J Allergy Clin Immunol 1996; 98 : 721-3.

207. **Naclerio RM.** Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. Allergy 1997; 52 (36 Suppl):7–13.

208. Naclerio RM, Durham SR, Mygind N, eds. Rhinitis. Mechanisms and management. New York: Marcel Dekker, 1999:1-539.

209. Nagata M, Sedgwick JB, Kita H, Busse WW. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor augments ICAM-1 and VCAM-1 activation of eosinophil function. Am J Respir Cell Mol Biol 1998;19:158-66.

210. Nayak AS, Schenkel E. Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. Allergy 2001;56(11):1077–80.

211. Newman S.P., Moren P.F. & Clarke S.W. The nasal distributionof metered dose inhalers. J Laryngol Otol 1987; 101, 127–132.

212. Newman S.P., Moren F. & Clarke S.W. Deposition patternfrom a nasal pump spray. Rhinology 1987; 25, 77–82.

213. Newman S.P., Moren F. & Clarke S.W. Deposition pattern of nasal sprays in man. Rhinology 1988; 26, 111–20.

214. Newman S.P., Steed K.P., Hardy J.G. et al. The distribution of an intranasal insulin formulation in healthy volunteers: effect of different administration techniques. J Pharm Pharmacol 1994; 46, 657–60.

215. Nielsen LP, Mygind N, Dahl R. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis. Drugs (in press).

216. Nielsen LP, Bjerke T, Christensen MB, Skamling M, Peterson CG, Mygind N, et al. Eosinophil markers in seasonal allergic rhinitis: intranasal fluticasone propionate inhibits local and systemic increases during the pollen season. Allergy 1998;53:778-85.

217. Nor**man PS, Winkenwerder WL, Agbayani BF, Migeon CJ.** Adrenal function during the use of dexamethasone aerosols in the treatment of ragweed hay fever. J Allergy 1967;40:57-61.

218. **Obihara C.C. Et coll.** Inverse association between Mycobacterium tuberculosis infection and atopic rhinitis in children. Allergy 2005: 60: 1121–1125 Copyright _ Blackwell Munksgaard 2005]

219. **Okuda M, Kawabori S, Otsuka H.** Electron microscope study of basophilic cells in allergic nasal secretions. Arch Otorhinolaryngol 1978;221:215-20.

220. **Okuda M, Senba O.** Effects of beclomethasone dipropionate nasal spray on subjective and objective findings in perennial allergic rhinitis. Clin Otolaryngol 1980;5:315-21.

221. **Okuda M, Sakaguchi K, Ohtsuka H.** Intranasal beclomethasone: mode of action in nasal allergy. Ann Allergy 1983;50:116-20.

222. **Okuda M, Sakaguchi Y, Suzuki F, Ohtsuka H, Kawabori S.** Ultrastructural heterogeneity of the basophilic cells in the allergic nasal mucosa. Ann Allergy 1985;54:152-7.

223. **Onrust SV, Lamb HM.** Mometasone furoate: a review of its intranasal use in allergic rhinitis. Drugs 1998;56:725-45.

224. **Otsuka H, Denburg J, Dolovich J, Hitch D, Lapp P, Rajan RS, et al.** Heterogeneity of metachromatic cells in human nose: significance of mucosal mast cells. J Allergy Clin Immunol 1985;76:695-702.

225. **Otsuka H, Denburg JA, Befus AD, Hitch D, Lapp P, Rajan RS, et al.** Effect of beclomethasone dipropionate on nasal metachromatic cell sub-populations. Clin Allergy 1986;16:589-95.

226. **Otsuka H, Inaba M, Fujikura T, Kunitomo M.** Histochemical and functional characteristics of metachromatic cells in the nasal epithelium in allergic rhinitis: studies of nasal scrapings and their dispersed cells. J Allergy Clin Immunol 1995;96:528-36.

227. **Parfitt K.** (ed.) Martindale: The Complete Drug Reference, 32nd edn. Pharmaceutical Press, London 1999.

228. **Parker CW, Koch D, Huber MM, Falkenhein SF.** Formation of the cysteinyl form of slow reacting substance (leukotriene E4) in human plasma Biochem Biophus Res Commun 1980; 97: 1038–46.

229. **Pawankar RU, Okuda M, Hasegawa S, Suzuki K, Yssel H, Okubo K, et al.** Interleukin-13 expression in the nasal mucosa of perennial allergic rhinitis. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:2059-67.

230. **Pedersen Soren** Assessing the effect of intranasal steroids on growth. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S40-4.

231. **Peppel K, Vinci JM, Baglioni C.** The AU-rich sequences in the 3´ untranslated region mediate the increased turnover of interferon mRNA induced by glucocorticoids. J Exp Med 1991;173:349-55.

232. **Pepys J, Hutchcroft BJ.** Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. Am Rev Respir Dis 1975;112:829-59.

233. **Percodani J ; Didier A, Serrano E.** Syndrome d’hyperréactivité nasale. Encycl. Méd. Chir. ; éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Oto-rhino-laryngologie, 2001 ; 20-350-A10 : 8p.

234. **Peroni D, Feather I,Wilson S, Harrison K, Brewster H, Howarth P.** Fluticasone propionate aqueous nasal spray alleviates the symptoms of perennial allergic rhinitis without changing the mucosal inflammatory cell profile [abstract]. J Allergy Clin Immunol 1993;91:260.

235. **Petruson B.** Epistaxis in childhood. Rhinology. 1979 ; 17: 83-90.

236. **Pichler WJ, Klint T, Blaser M, Graf W, Sauter K, Weiss S, et al.** Clinical comparison of systemic methylprednisolone acetate versus topical budesonide in patients with seasonal AR. Allergy 1988;43:87-92.

237. **Pipkorn U, Andersson P.** Budesonide and nasal mucosal histamine content and anti-IgE induced histamine release. Allergy 1982;37:591-5.

238. **Pipkorn U.** Budesonide and nasal histamine challenge. Allergy 1982;37:359-63.

239. **Pipkorn U.** Effect of topical glucocorticoid treatment on nasal mucosal mast cells in allergic rhinitis. Allergy 1983;38:125-9.

240. **Pipkorn U, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Naclerio RM.** Inhibition of mediator release in allergic rhinitis by pretreatment with topical glucocorticosteroids. N Engl J Med 1987; 316:1506-10.

241. **Pipkorn U, Karlsson G, Enerback L.** The cellular response of the human allergic mucosa to natural allergen exposure. J Allergy Clin Immunol 1988; 82:1046-54.

242. **Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF. et al.** Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial Eur Respir J 1999; 14: 12–18.

243. **Ponath PD, Qin S, Ringler DJ, Clark-Lewis I,Wang J, Kassam N, et al.** Cloning of the human eosinophil chemoattractant, eotaxin: expression, receptor binding, and functional properties suggest a mechanism for the selective recruitment of eosinophils. J Clin Invest 1996;97:604-12.

244. **Pothula V, Alderson D.** Nothing new under the sun: The management of epistaxis. J. Laryng. Otol. 1998; 112: 331-4.

245. **Proud D, Togias A, Naclerio RM, Crush SA, Norman PS, Lichtenstein LM.** Kinins are generated in vivo following nasal airway challenge of allergic individuals with allergen. J Clin Invest 1983;72:1678-85.

246. **Pullerits T, Praks L, Sjostrand M, Rak S, Skoogh BE, Lotvall J.** An intranasal glucocorticoid inhibits the increase of specific IgE initiated during birch pollen season. J Allergy Clin Immunol 1997;100:601-5.

247. **Queneau P et al.** Médecine thermale - Faits et preuves. Paris : Masson, 2000.

248. **Quine S., Aitken P. & Eccles R.** Effect of submucosal diathermy to the inferior turbinates on unilateral and total nasal aiflow in patients with rhinitis. Acta Otolaryngol. (Stockholm) 1999; 119, 911–5.

249. **Quine S.M.&Eccles R.** Nasal resistance from laboratory to clinic. Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg 1999; 7, 20–25.

250. **Rak S, Jacobson MR, Sudderick RM, Masuyama K, Juliusson S, Kay AB, et al.** Influence of prolonged treatment with topical corticosteroid (fluticasone propionate) on early and late phase nasal responses and cellular infiltration in the nasal mucosa after allergen challenge. Clin Exp Allergy 1994;24:930-9.

251. **Rankin JA, Hitchcock M, Merrill W, Bach MK, Brashler JR, Askenase PW.** IgE-dependent release of leukotriene C4 from alveolar macrophages Nature 1982; 297:329–31.

252. **Ray KP, Farrow S, Daly M, Talabot F, Searle N.** Induction of the Eselectin promoter by interleukin 1 and tumour necrosis factor alpha, and inhibition by glucocorticoids. Biochem J 1997; 328:707-15.

253. **Rhinaxia**. Laboratoires Théa. 12, rue Louis Blériot. 63017 ; Clermont-Ferrand.

254. **Robinson D, Hamid Q, Ying S, Bentley A, Assoufi B, Durham S, et al.** Prednisolone treatment in asthma is associated with modulation of bronchoalveolar lavage cell interleukin-4, interleukin-5, and interferon gamma cytokine gene expression. Am Rev Respir Dis 1993; 148:401-6.

255. **Roblin D.G. & Eccles R.** (2002) What, if any, is the value of septal surgery? Clin. Otolaryngol. 27, 77–80 _ 2004 Blackwell Publishing Ltd, Clinical Otolaryngology, 29, 659–66.

256. **Roper Public Affairs Group of NOP World**. Impact of nasal congestion among allergic rhinitis sufferers. May–June 2004.

257. **Ryan G, Latimer KM, Juniper EF, Roberts RS, Hargreave FE.** Effect of beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to histamine in controlled nonsteroid-dependent asthma. J Allergy Clin Immunol 1985; 75:25-30.

258. **Samuelsson B, Dahlen B, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN.** Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological side effects Science 1987; 237: 1171–6.

259. **Sandrini Allessandra ; Ferreira Yvonne M. ; Jardim José R et coll.** Effect of nasal triamcinolone acetonide on lower airway inflammatory markers in patients with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2003;111:313-20.

260. **Santos PM. ;** Lepore ML. Epistaxis. In Bailey BJ.; Healy GB. ; Johnson JT. And al. (Eds). Head ans Neck surgery Otorhinolaryngology. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins. 2001; Ch. 36.

261. **Scadding GK, Darby YC, Austin CE.** Effect of short-term treatment with fluticasone propionate nasal spray on the response to nasal allergen challenge. Br J Clin Pharmacol 1994;38:447-51.

262. **Scadding G.K.** Rhinitis medicamentosa. Clin Exp Allergy 1995; 25 : 391-4.

263. **Scadding G.K. & Church M.K.** (2001) Rhinitis. In Allergy, 2nd edn, Holgate S.T., Church M.K. & Lichtenstein L.M. (eds): 55–76. Harcourt Health Communications, London.

264. **Schleimer RP, Lichtenstein LM, Gillespie E.** Inhibition of basophil histamine release by anti-inflammatory steroids. Nature 1981;292:454-5.

265. **Schleimer RP, MacGlashan DW Jr, Gillespie E, Lichtenstein LM.** Inhibition of basophil histamine release by anti-inflammatory steroids, II: studies on the mechanism of action. J Immunol 1982;129:1632-6.

266. **Schleimer RP, MacGlashan DW, Peters SP, Pinckard RN, Adkinson NF, Lichtenstein LM.** Characterization of inflammatory mediator release from purified human lung mast cells Am Rev Respir Dis 1986; 133: 614–7.

267. **Schleimer RP, Derse CP, Friedman B, Gillis S, Plaut M, Lichtenstein LM, et al.** Regulation of human basophil mediator release by cytokines, I: interaction with antiinflammatory steroids. J Immunol 1989;143:1310-7.

268. **Schleimer RP, Bochner BS.** The effects of glucocorticoids on human eosinophils. J Allergy Clin Immunol 1994;94:1202-13.

269. **Schroeder JT, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM.** The role of the basophil in allergic inflammation. Allergy 1995;50:463-72.

270. **Schroeder JT, MacGlashan DW Jr, MacDonald SM, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM.** Regulation of IgE-dependent IL-4 generation by human basophils treated with glucocorticoids. J Immunol 1997;158:5448-54.

271. **Schwiebert LM, Stellato C, Schleimer RP.** The epithelium as a target of glucocorticoid action in the treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:S16-9.

272. Scott P. IL-12: initiation cytokine for cell-mediated immunity. Science 1993;260:496-7.

273. Seiberlink M, Cutler D, Cuss F, Affrime M. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate [abstract]. J Allergy Clin Immunol 1996; 97:198.

274. Shaheen OH. Arterial epistaxis. J Laryng Otol 1975 ; 89 : 17-34.

275. Shalit M, Sekhsaria S, Malech HL. Modulation of growth and differentiation of eosinophils from human peripheral blood CD34+ cells by IL5 and other growth factors. Cell Immunol 1995;160:50-7.

276. Sim TC, Hilsmeier KA, Alam R, Allen RK, Lett-Brown MA, Grant JA. Effect of topical corticosteroids on the recovery of histamine releasing factors in nasal washings of patients with allergic rhinitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am Rev Respir Dis 1992;145:1316-20.

277. Sim TC, Reece LM, Hilsmeier KA, Grant JA, Alam R. Secretion of chemokines and other cytokines in allergen-induced nasal responses: inhibition by topical steroid treatment. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:927-33.

278. Sipila J. & Suonpaa J. A prospective study using rhinomanometry and patient clinical satisfaction to determine if objective measurements of nasal airway resistance can improve the quality of septoplasty. Eur Arch Otorhinolaryngol 1997; 254, 387–90.

279. Sorensen H, Mygind N, Pedersen CB, Prytz S. Long-term treatment of nasal polyps with beclomethasone dipropionate aerosol, III: morphological studies and conclusions. Acta Otolaryngol (Stockh) 1976;82:260-2.

280. Spector SL, Glass M, Birmingham BK. et al. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219 a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 618–23.

281. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery –concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part I. Anatomic and pathophysiologic considerations. Otolaryngol. Head Neck Surg 1986; 94: 143–7.

282. Starling-Schwanz R et coll.; Repeatability of peak nasal inspiratory .ow measurements and utility for assessing the severity of rhinitis. Allergy 2005: 60: 795–800 Copyright _ Blackwell Munksgaard 2005.

283. Stellato C, Beck LA, Gorgone GA, Proud D, Schall TJ, Ono SJ, et al. Expression of the chemokine RANTES by a human bronchial epithelial cell line: modulation by cytokines and glucocorticoids. J Immunol 1995; 155:410-8.

284. Stellato C, Collins P, Ponath PD, Soler D, Newman W, La Rosa G, et al. Production of the novel C-C chemokine MCP-4 by airway cells and comparison of its biological activity to other C-C chemokines. J Clin Invest 1997; 99:926-36.

285. Stjärne P, Lundblad L, Anggard A, Lundberg J. Local capsaicin treatment of the nasal mucosa reduces symptoms in patients with nonallergic nasal hyperreactivity. Am J Rhinol 1991 ; 5 : 145-51.

286. Stoendsen UG, Nielsen NH, Frolund L, Madsen F, Weeke B. Effects of nedocromil sodium and placebo delivered by pressurised aerosol in bronchial antigen challenge Allergy 1986; 41: 468–70

287. Strachan D., England J. First-aid treatment of epistaxis: cofirmation of widespread ignorance. Postgrad Med J 1998 ; 74 :113-14.

288. Svensson C, Klementsson H, Andersson M, Pipkorn U, Alkner U, Persson CG. Glucocorticoid-induced attenuation of mucosal exudation of fibrinogen and bradykinins in seasonal allergic rhinitis. Allergy 1994; 49:177-83.

289. Szefler SJ. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S26-31

290. Tan LKS.; Calhoun KH. Epistaxis. Med Clin North Am 1999; 83: 43-56.

291. Taverner D., Bickford L. & Draper M. Nasal decongestants for the common cold (Cochrane Review). In The Cochrane Library, John Wiley and Sons, Chichester 2004.

292. Toft A, Wihl JA, Toxman J, Mygind N. Double-blind comparison between beclomethasone dipropionate as aerosol and as powder in patients with nasal polyposis. Clin Allergy 1982;12:391-401.

293. Tomkinson A. ; Bremmer-Smith A. ; Craven C. ; Roblin DG. Hospital epistaxis rate and ambient temperature. Clin otolaryngol 1995 ; 20 : 239-40.

294. Tomkinson A. Acoustic rhinometry: its place in rhinology. Clin. Otolaryngol. 1997; 22: 189–91.

295. Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J. et al. Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 1994; 150:17–22.

296. Tsikoudas A. & Homer J.J. (2001) The delivery of topical nasal sprays and drops to the middle meatus: a semiquantitative analysis. Clin. Otolaryngol. 26 : 294–7.

297. **Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, Beavis A, Pennline KJ, Egan RW, et al.** The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4+ T cells. J Allergy Clin Immunol 1997;100:511-9.

298. **Van Cauwenberge P. & Watelet J.B.** Epidemiology of chronic rhinosinusitis. Thorax 55 2000; (Suppl. 2), S20–S21.

299. **Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G. et al.** (2000) Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. Eur. Acad. Allergol. Clin. Immmunol. 55 : 116–34.

300. **Vancheri C, Mastruzzo C, Armato F, et al.** Intranasal heparin reduces eosinophil recruitment after nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:703-8.

301. **Van Drunen C, E. O. Meltzer, C. Bachert, J. Bousquet, W. J.** Fokkens. Nasal allergies and beyond: a clinical review of the pharmacology, efficacy, and safety of mometasone furoate. Allergy 2005: 60 (Suppl. 80): 5–19.

302. **Verret, D. J.; Marple, Bradley F.** Effect of topical nasal steroid sprays on nasal mucosa and ciliary function. Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery. 2005; 13(1):14-18.

303. **Viegas M, Gomez E, Brooks J, Davies RJ.** Changes in nasal mast cell numbers in and out of the pollen season. Int Arch Allergy Appl Immunol 1987;82:275-6.

304. **Viduchich RA. ; Blanda MP. ; Low RW.** Posterior epistaxis: clinical features and acute complications. Ann Emerg Med 1995 ; 25 : 592-6.

305. **Vilsvik JS, Jennssen AO, Walstad R.** The effect of beclomethasone dipropionate aerosol on allergen induced nasal stenosis. Clin Allergy 1975;5:291-4.

306. Wallen N, Kita H, Weiler D, Gleich GJ. Glucocorticoids inhibit cytokine-mediated eosinophil survival. J Immunol 1991;147:3490-5.

307. Walsh G. M. Anti-inflammatory properties of antihistamines: an update. Clin Exp All Rev 2005 ; 5: 21-5.

308. Wang D, Clement P, Smitz J, De Waele M, Derde MP. Correlations between complaints, inflammatory cells and mediator concentrations in nasal secretions after nasal allergen challenge and during natural allergen exposure. Int Arch Allergy Immunol 1995;106:278-85.

309. WAO (World Allergy Organization) Program : Allergic Rhinitis And Allergic Conjunctivitis ; Revised Guidelines June 2003. Gloria (Global Resources in Allergy).

310. WAF program series: WAO 2000-2003.

311. Wardlaw AJ, Walsh GM, Symon FA. Mechanisms of eosinophil and basophil migration. Allergy 1994;49:797-807.

312. Watson MG. ; Shenoi PM. Drugs-induced epistaxis? J R Soc Med 1990 ; 83 : 162-4.

313. Wayoff M., Jankowski R., Hass F. : physiologie de la muqueuse respiratoire nasale et troubles fonctionnels. Encyclopédie médico-chirurgicale d'ORL 1995 ; 3 20290 A 10 : 6-12.

314. Weber R., Keerl R., Radziwill R. et al. Videoendoscopic analysis of nasal steroid distribution. Rhinology 1999; 37 : 69–73.

315. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR. et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. JAMA 1998; 279: 455–457.

316. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D. et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma Chest 2000 ; 117: 708–13.

317. Weido AJ, Reece LM, Alam R, Cook CK, Sim TC. Intranasal fluticasone propionate inhibits recovery of chemokines and other cytokines in nasal secretions in allergen-induced rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;77: 407-15.

318. Weiner J.M. Abramson M.J. & Puy R.M. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 1998; 317: 1624–9.

319. Weller PF, Lee CW, Foster DW, Corey EJ, Austen KF, Lewis RA. Generation and metabolism of 5-lipoxygenase pathway leukotrienes by human eosinophils: predominant production of leukotriene C4 Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 7626–30.

320. Wenzel SE, Trudeau JB, Kaminsky DA, Cohn J, Martin RJ, Westcott JY. Effect of 5-lipoxygenase inhibition on bronchoconstriction and airway inflammation in nocturnal asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 897–905.

321. Widdicombe John. Microvascular anatomy of the nose. Allergy, 1997; 40, supplement 52: 7-11.

322. Wihl JA, Andersson KE, Johansson SA. Systemic effects of two nasally administered glucocorticosteroids. Allergy 1997;52:620-6.

323. Wilson R., Sykes D.A., Chan K.L. et al. Effect of head position on the efficacy of topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. Thorax 1987; 42 : 631–2.

324. Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measures of hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity. J Allergy Clin Immunol 1998; 101:470-4.

325. Wissink S, van de Stolpe A, Caldenhoven E, Koenderman L, van der Saag PT. NF-kappa B/Rel family members regulating the ICAM-1 promoter in monocytic THP-1 cells. Immunobiology 1997;198:50-64.

326. Wissink S, van Heerde EC, vand der Burg B, van der Saag PT. A dual mechanism mediates repression of NF-kappaB activity by glucocorticoids. Mol Endocrinol 1998;12:355-63.

327. Woodcock AA, Johnson MA, Geddes DM. Theophylline prescribing, serum concentrations, and toxicity Lancet 1983; 2: 610–3.

328. Zeng D, Prosperini G, Russo C, Spicuzza L, Cacciola RR, Di Maria GU, Polosa R. Heparin attenuates symptoms and mast cell degranulation induced by AMP nasal provocation. J Allergy Clin Immunol. 2004 ; 114(2):316-20.

328*. Zerbib David, Matus V., Bonfils P.. Cours : pathologie rhino-sinusienne chronique. Rhinologie on line. (France).

329. Zwaardemaker H. () Ademaaslag als diagnosticum der nasale stenose. Ned Tijdschr Geneeskd. 18891; 267.